

**PLASMAANDROSTENDION ALS PARAMETER
IN DER SUBSTITUTIONS-THERAPIE DES
KONGENITALEN ADRENOGENITALEN SYNDROMS
(AGS) VOM TYP DES C₂₁-HYDROXYLASE-MANGELS**

Bernd-Dieter Fenne

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552314_0036

Aus der Kinderklinik der Universität München

Direktor: Prof.Dr.med. K. Betke

PLASMAANDROSTENDION ALS PARAMETER
IN DER SUBSTITUTIONS-THERAPIE DES
KONGENITALEN ADRENOGENITALEN SYNDROMS
(AGS) VOM TYP DES C₂₁-HYDROXYLASE-MANGELS

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Bernd-Dieter Fenne
aus
Paderborn

München 1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität
München.

Berichterstatter: Prof.Dr.med. D. Knorr

Mitberichterstatter: Prof.Dr.med. K. Betke

Dekan: Prof.Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 7. 12. 1978



Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	2
Patienten	5
Methoden	6
Ergebnisse	
I. Vergleich der somatischen und biochemischen Daten von 23 Kindern zu je zwei aufeinanderfol- genden Untersuchungsterminen mit unterschied- licher Corticoidtherapie.	15
II. Darstellung der Plasmaandrostendionspiegel von 21 Kindern mit behandeltem AGS im Hinblick auf die gleichzeitig bestimmten Werte der 17-Keto- steroiden, der totalen 17-Hydroxycorticoide, des Pregnantriol, des Pregnantriolon im Harn sowie des 17- α -Hydroxyprogesteron im Plasma.	22
III. Plasmatestosteron-Plasmaandrostendionbeziehung bei 21 Kindern mit behandeltem AGS.	35
IV. Longitudinal-Studien des Verhaltens von Plasma- androstendion, 17-Ketosteroiden, Pregnantriol, ferner von Größe, Knochenalter und Längenpro- gnose unter Berücksichtigung der Therapie an 12 ausgewählten Kindern.	44
Diskussion	67
Zusammenfassung	71
Literaturangaben	72

Einleitung:

Beim kongenitalen adrenogenitalen Syndrom (AGS) handelt es sich um eine der häufigsten angeborenen Endokrinopathien im Kindesalter mit einer Häufigkeit von einem Fall auf 5000 Lebendgeborene (1). Betroffen ist die Nebennierenrinde, die aufgrund eines partiellen oder totalen Enzymdefekts nicht oder nur ungenügend in der Lage ist, Cortisol bereitzustellen.

Am häufigsten liegt ein C_{21} -Hydroxylase-Mangel vor: Cortisol wird in zu geringen Mengen produziert, was zu einer vermehrten Ausschüttung von CRH aus dem Hypothalamus führt und in der Folge dann zu einer vermehrten Freisetzung von ACTH aus dem Hypophysenvorderlappen. Aus diesem dauernden Reiz resultiert eine Nebennierenrindenhyperplasie.

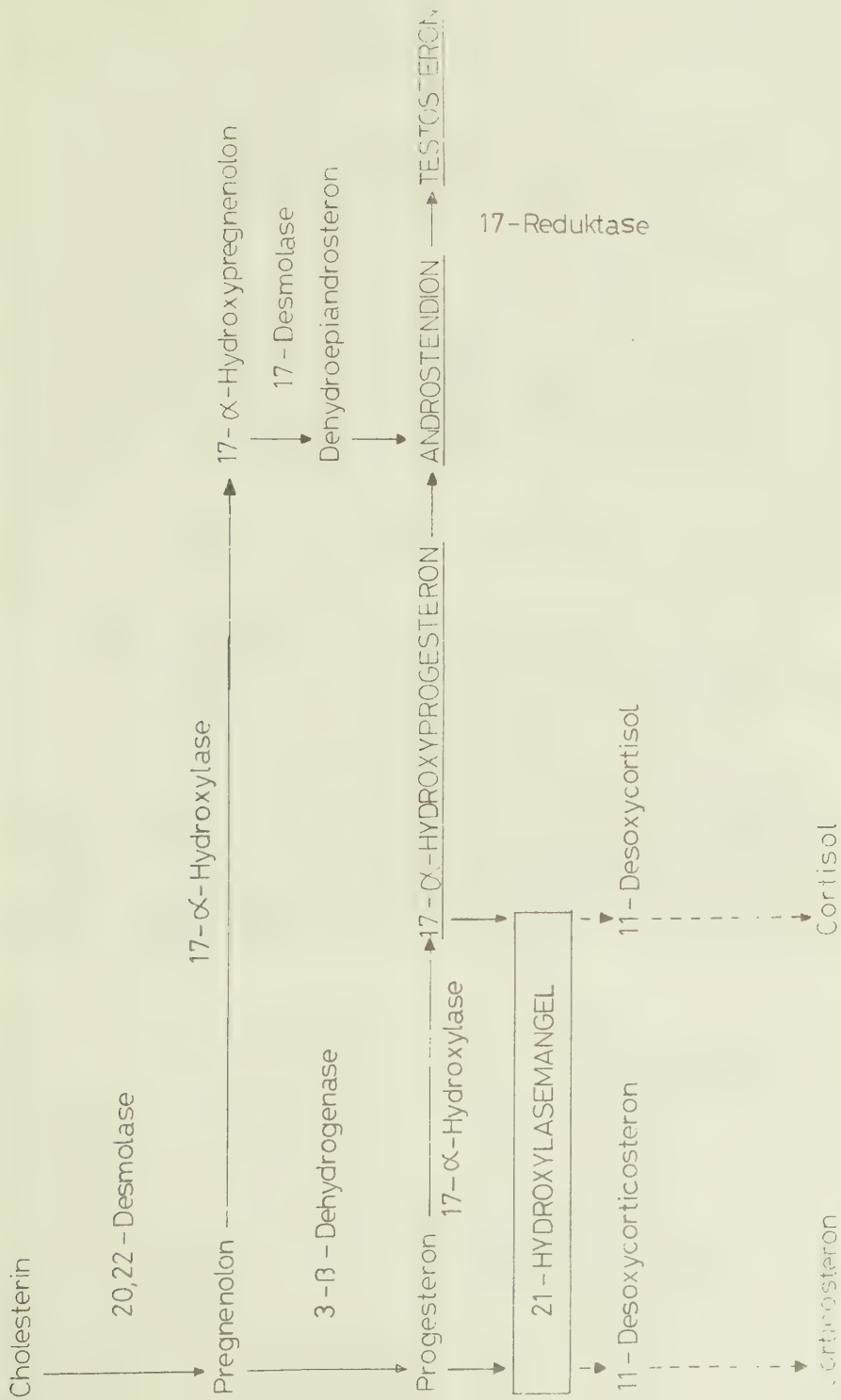
Im Blut fallen die Zwischenprodukte der Cortisolsynthese, die vor dem Block liegen (s. Abb. 1), vermehrt an. In diesem Fall handelt es sich vor allem um 17- α -OH-Progesteron, Testosteron und Androstendion. Im Urin sind als Zeichen der erhöhten Androgenproduktion die neutralen 17-Ketosteroide erhöht, ferner die totalen 17-Hydroxycorticoide, Pregnantriol und Pregnantriolon.

Klinisch imponiert bei den weiblichen Säuglingen ein Pseudohermaphroditismus femininus, bei den männlichen eventuell ein vergrößerter und stark pigmentierter Penis. Bei beiden Geschlechtern sind Körperwachstum und Knochenreifung akzeleriert; es kommt zu einem vorzeitigen Epiphysenschluß um das 10. Lebensjahr. Ferner ist eine iso- bzw. heterosexuelle Pseudopubertas praecox auffällig.



Abbildung 1

Schema der Cortisolsynthese und ihrer Störung beim C_{21} -Hydroxylasemangel. An der Stelle des Kastens im Diagramm steht bei intaktem Stoffwechsel die 21-Hydroxylase.



Dem sog. unkomplizierten AGS liegt ein partieller Block der C_{21} -Hydroxylase zugrunde, während beim Salzverlustsyndrom ein totaler Block vorliegt, was zur Folge hat, daß auch die Mineralocorticoidsynthese gestört ist.

Als Symptome findet man bei dieser Form der Krankheit nach einem freien Intervall von einigen Tagen post partum hauptsächlich Anorexie, Erbrechen, leichten Durchfall, Gewichtsannahme. Die Elektrolytbestimmung zeigt eine Hyponatriämie und Hyperkaliämie bei normalen oder leicht erniedrigten Chloridwerten.

Die Therapie erfolgt ätiotrop durch Cortison-Dauer-substitution und beim Salzverlust-Syndrom zusätzlich durch Gabe eines Mineralocorticoids (2,3,4,5,6).

In Umkehrung des oben aufgeführten Mechanismus (feedback-system) wird die übermäßige Androgenbildung unterdrückt. Die übliche Therapiekontrolle erfolgt durch Bestimmung der 17-Ketosteroide, der totalen 17-Hydroxyketosteroide, des Pregnantriols und des Pregnantrions im Urin. Da die pathologische Androgenwirkung vorwiegend die unerwünschten Nebenwirkungen verursacht, wurde versucht, Plasmaandrostendion, eine Vorstufe des Testosteron (s. Abb. 1), in Zusammenhang mit anderen Laboruntersuchungen und den somatischen Befunden zur Beurteilung des Behandlungserfolges heranzuziehen.

Patienten:

Es wurden 23 Kinder mit unkompliziertem AGS und mit AGS mit Salzverlustsyndrom aus der Universitäts-Kinderklinik München untersucht. Aufschluß über das Patientenkollektiv gibt die folgende Tabelle:

	Insgesamt		Therapiebeginn im											
			1.		2.		3.		3.-6.		nach dem 6. Lebensjahr			
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
AGS	5	7	0	3	1	1	2	0	1	1	1	1	2	
AGS + SV	3	8	3	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	8	15	3	11	1	1	2	0	1	1	1	1	2	

Methoden:

Größe und Gewicht wurden mit den bekannten Hilfsmitteln bestimmt, nach dem Somatogramm von TANNER ermittelten wir den Normbereich.

Das Knochenalter wurde nach Röntgenaufnahmen der Handwurzel bestimmt, und zwar mit Hilfe des Atlases von GREULICH-PYLE, der mit dem approximativen Zentralwert eine gute Orientierung bietet (7).

Die Schätzung der zu erwartenden Endgröße wurde nach der Methode und den Tabellen von BAILEY und PINNEAU vorgenommen (8).

Im Urin wurden bestimmt

17-Ketosteroide

Die gesamten neutralen 17-KS wurden nach der Methode von ZIMMERMANN und PONTIUS bestimmt. Der spezifische Farbstoff wurde mittels Äther extrahiert, anschließend folgte die Messung im Spektralphotometer. Als Normalwerte sind die Werte von KNORR zugrunde gelegt worden (9), der ähnliche Werte wie TALBOT (10,11) fand, aber eine größere Zahl von Einzelbestimmungen vorweist.

17-OHCS

Die totalen 17-Hydroxycorticoide wurden nach DOERR und STAMM bestimmt (12): Reduktion der Steroide mit Natriumborhydrid, dann Oxydation mit Natriumperjodat. Es entstehen 17-Ketosteroide, die mit der ZIMMERMANNschen Reaktion gemessen werden können. Die Normalwerte wurden der schon oben erwähnten Arbeit von KNORR (9) entnommen, der die Bestimmung nach der Methode von APPLEBY-GIBSON durchführte, die sich nur geringfügig von der Methode von DOERR und STAMM unterscheidet.

Pregnantriol und Pregnantriolon

Nach enzymatischer Hydrolyse mit β -Glucuronidase wurden die beiden Metaboliten in den Extrakten durch Gaschromatographie (14,15) bestimmt.

Als Normalwerte wurden die Werte von GLEISPACH (16) angenommen.

Im Plasma wurden bestimmt:

Testosteron

Hierfür wird auf die Arbeit von RUHL verwiesen (17).

Androstendion

Die Bestimmung erfolgte mit Hilfe eines hochempfindlichen Radio-Immuno-Essays (RIA). Das Antiserum gegen Androstendion wurde mit Hilfe eines C₆-Rinderalbuminkonjugates gewonnen (Lindner et al. 1972, 18,19). Die Verdünnung des Androstendion-Antikörpers betrug 1:12000. Androstendion wurde von anderen Steroiden, mit denen eine - übrigens nur geringe - Kreuzreaktion besteht, mittels Gelchromatographie getrennt (Sephadex LH 20 mit Benzol-Äthanol als Laufmittel im Verhältnis 95:5). Die Wiederfindung des Hormons liegt zwischen 70 % und 90 %. Die untere Nachweisgrenze beträgt für 1 ml Probevolumen 1,1 ng/dl.

Die in der Literatur (20,21,22,23,24,31,32) angegebenen Normalwerte für Erwachsene, die mit verschiedenen Methoden (Doppel-Isotopen-Methode, Competitive-Protein-Binding (CPB), Gas-Liquid-Chromatography (GLC) und RIA) bestimmt werden, korrelieren gut mit den von uns gefundenen Werten. Die Arbeit von MOSHANG et al. (25) stellt die verschiedenen Methoden einander gegenüber (s. Tab. 1).

Normalwerte für Kinder haben unter anderen LEE (25) und DUCHARME (27) aufgestellt. Unsere Werte liegen generell niedriger als die von LEE et al. Wir haben unserer Arbeit die Normalwerte von DUCHARME et al. (27) zugrunde gelegt, da sie den von uns gemessenen Werten bei gesunden Kindern am nächsten kommen (s. Tab. 2).

Tabelle 1:

Vergleichende Übersicht über ermittelte Normalwerte für
Androstendion für Erwachsene (in ng/dl Plasma)

Zahlen in Klammern hinter dem Autorennamen weisen auf die
Nummer der Arbeit im Literaturverzeichnis hin.

Vergleichende Übersicht über ermittelte Normalwerte für
Androstendion für Erwachsene (in ng/100ml Plasma)

Nr.	Autoren	Methode	Werte		Bereich	n	Anmerkung
			$\bar{x}$	$\pm$ SD			
1	Lloyd, Lobotsky Baird, McCracken Weisz (46)	Double Is. Der. Tech.	229 270		97 - 554 139 - 633	8 ♀	folll. lut.
2	Horton (32)	"	60	14	30 - 100	12 ♂	folll. lut.
			130	44	110 - 170	7 ♀	
			150	29	100 - 210	10 ♀	
3	Rivarola, Migeon (31)	"	120	30	90 - 190	11 ♂	
			170	40	90 - 220	20 ♀	
4	Lipsett, Bardin (21)	"	120	30		11 ♂	(20 - 40 J.)
			167	40		20 ♀	(18 - 35 J.)
5	Gandy, Peter- son (20)	"	130	40	60 - 230	41 ♂	(20 - 45 J.)
			130	80	50 - 330	18 ♀	(20 - 40 J.)
6	Kirschner, Coffman (24)	GLC with Electron capture	90		30 - 170	11 ♂	(30 - 60 J.)
			120		53 - 185	11 ♀	(20 - 35 J.)
7	Moshang, Rudd, Eberlein, Bon- giovanni (25)	Comp. Prot. Binding	128	38	84 - 179	10 ♂	
			188	43	120 - 250	10 ♀	
8	Frasier, Gaf- ford, Horton (22)	Double Is. Der. Tech.	62	$\pm$ SE		17 ♂	(Pubes I, 4 - 10, 10 J.)
				8,8			
				$\pm$ SD			
9	Thorncroft, Ribeiro, Stone (23)	RIA	115	35	63 - 180	12 ♂	
			141	30	70 - 310	70 ♀	
10	Lee, Migeon (26)	RIA	108,2	$\pm$ SEM		12 ♂	(15 - 18 J.)
				14			
11	Ducharme, Forest, de Pe- retti, Sempe, Collu, Bertrand (27)	RIA	82 131,4		CL 95 %	6 ♂ 6 ♀	(14 J.) (14 J.)
					48,7-139,7		
					77,2-223,9		
12	Univers. Kinder- klinik München	RIA	141		44 - 264	29 ♂	(20 J.)
			182,4		118 - 266	7 ♀	(20 J.)

Tabelle 2:

Vergleichende Übersicht über ermittelte Normalwerte für
Androstendion im Kindesalter (in ng/dl Plasma).

Zahlen in Klammern hinter dem Autorennamen weisen auf die
Nummer der Arbeit im Literaturverzeichnis hin.

Vergleichende Übersicht über ermittelte Normalwerte für
Androstendion im Kindesalter (in ng/100ml Plasma)

Nr.	Autoren	Methode	Werte		n	Anmerkung
			$\bar{x}$	$\pm$ SD		
1	Gandy, Peterson (20)	Double Is. Der.Tech.	60	28	18 ♂	(2,5 - 9,5 J.)
			90	59	19 ♂	(10 - 15 J.)
			60	29	8 ♀	(4 - 9 J.)
2	Lee, Migeon (26)	RIA		$\pm$ SEM		
			47,7	7,3	9 ♂	(9 - 11 J.)
			62,3	10	14 ♂	(12 J.)
			97,6	14,6	15 ♂	(13 J.)
			79,9	10,3	15 ♂	(14 J.)
3	Ducharme, Forest de Peretti, Sempe Collu, Bertrand (27)	RIA		CL 95 %		
			11,6	7,1 - 19,0	7 ♂	(- 6 J.)
			14,8	9,6 - 22,9	9 ♀	(- 6 J.)
			16,1	10,4 - 24,6	9 ♂	(6 - 8 J.)
			17,7	11,5 - 27,4	9 ♀	(6 - 8 J.)
			20,2	13,1 - 31,3	9 ♂	(8 - 10 J.)
			32,1	21,6 - 47,4	11 ♀	(8 - 10 J.)
			44,7	30,7 - 65,2	11 ♂	(10 - 12 J.)
			64,5	41,7 - 99,6	9 ♀	(10 - 12 J.)
			66,6	44,9 - 98,7	11 ♂	(12 - 14 J.)
			123,2	79,8 - 190,4	9 ♀	(12 - 14 J.)
4	Univers.Kinder- klinik München	RIA		Bereich		
			10,2	4,9 - 20	6 ♂	(- 6 J.)
			14,4	7 - 21	5 ♀	(- 6 J.)
			15,4	3 - 31	11 ♂	(6 - 8 J.)
			30,3	23 - 33,2	4 ♀	(6 - 8 J.)
			30,9	9 - 59	12 ♂	(8 - 10 J.)
			35,0	29 - 49	6 ♀	(8 - 10 J.)
			48,0	28 - 88	14 ♂	(10 - 12 J.)
			49,0	40 - 66	3 ♀	(10 - 12 J.)
			58,5	24 - 172	38 ♂	(12 - 14 J.)
			93,4	39 - 174	10 ♀	(12 - 16 J.)
			71,9	26 - 200	34 ♂	(14 - 16 J.)

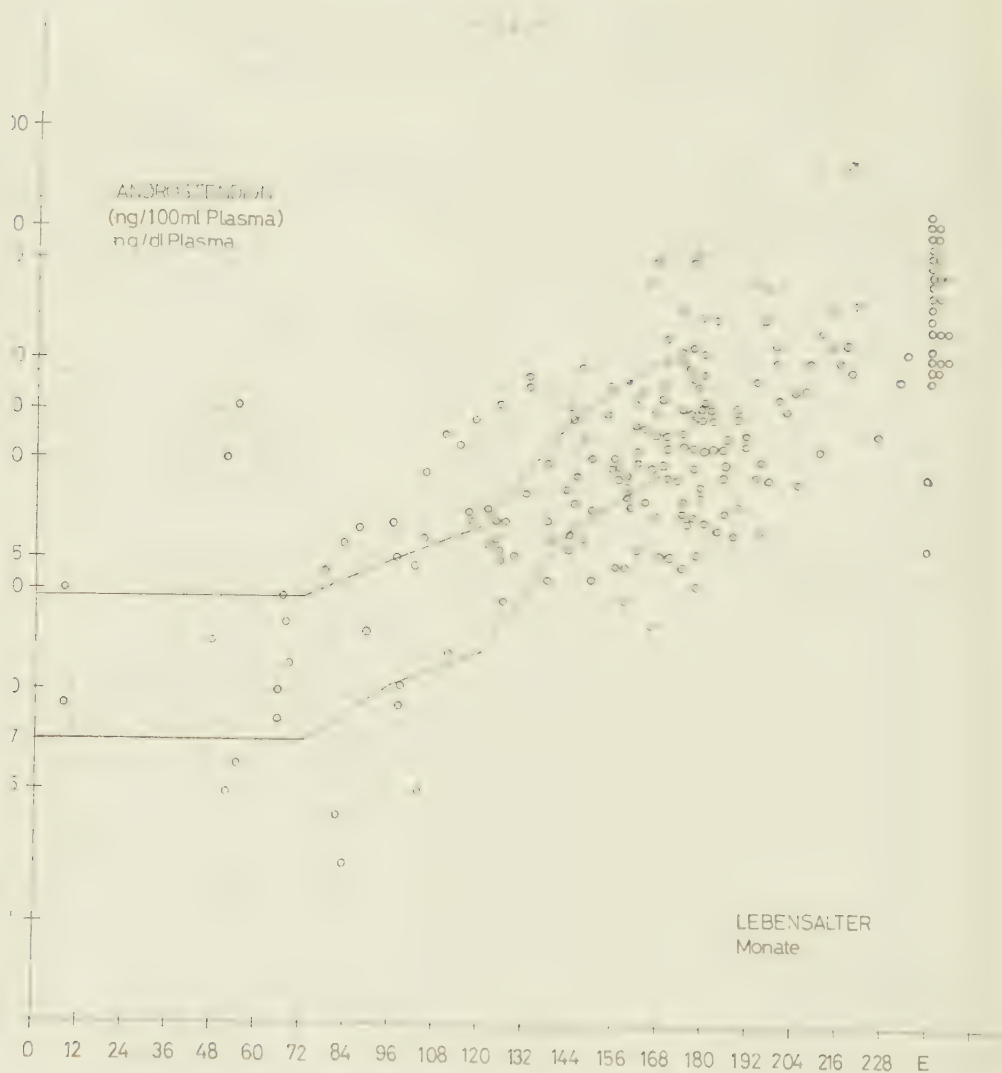


Abbildung 2a

Androstendionnormalwerte für das männliche Geschlecht

— Normbereich 95 % Vertrauensbereich nach Ducharme
et al. (27).

(entspricht den Angaben des Confidence Limit 95 %
bei Ducharme, Forest, de Peretti, Sempe, Collu)

O = Individuelle Werte der Universitäts-Kinderklinik
München, die radioimmunologisch ermittelt wurden.

E = Erwachsene

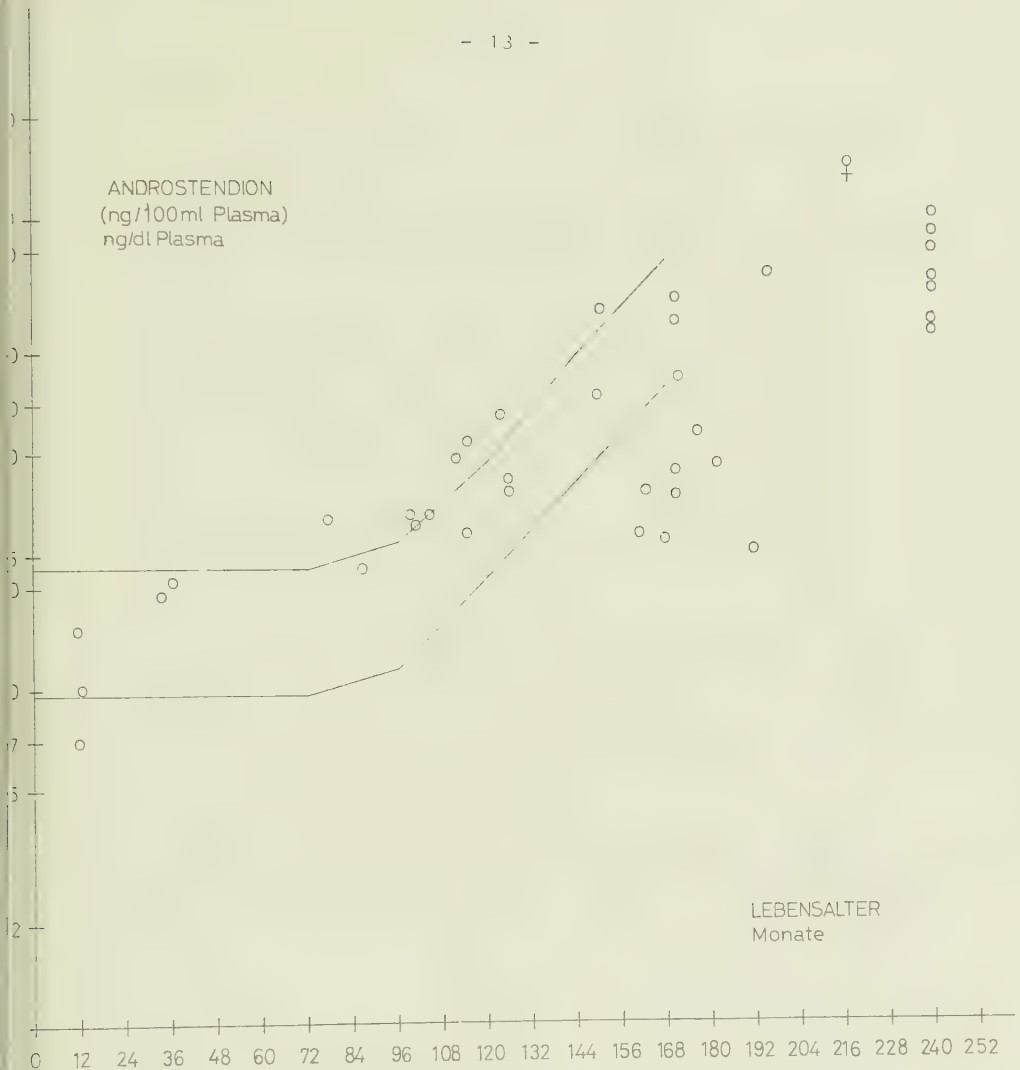


Abbildung 2b

Androstendionnormalwerte für das weibliche Geschlecht

———— = Normbereich 95 % Vertrauensbereich nach Ducharme
et al. (27).

(entspricht den Angaben des Confidence Limit 95 %
bei Ducharme, Forest, de Peretti, Sempe, Collu)

O = Individuelle Werte der Universitäts-Kinderklinik
München, die radioimmunologisch ermittelt wurden.

17- α -Hydroxyprogesteron

Die Bestimmung erfolgt in 2 Schritten:

1. Steroidtrennung:

Das Plasma wurde mit tritiierten 17- α -Hydroxyprogesteron versetzt, um die Wiederfindung zu kontrollieren, dann erfolgt die Extraktion mit Äther. Anschließend Chromatographie an einer Sephadex LH-20-Säule.

2. Radioimmunoassay:

Als Antiserum diente ein 17- α -Hydroxyprogesteron-C₃-Proteinkonjugat vom Kaninchen in einer Verdünnung 1:10000 (28).

In der Universitäts-Kinderklinik München werden Werte zwischen 500 und 1.000 ng/dl als verdächtig auf ein AGS angesehen. Die Plasmaspiegel liegen aber meistens sehr deutlich über diesem Bereich im Falle einer Erkrankung, wie auch von anderen Autoren angegeben wird (29,30).

So werden jenseits des Neugeborenenalters bei Kindern mit unbehandeltem AGS 17- α -Hydroxyprogesteron-Plasmaspiegel gefunden, die mehr als 5000 ng/dl betragen.

Ergebnisse:

Unsere Untersuchungen wurden in vier Abschnitte unterteilt:

- I. Vergleich der somatischen und biochemischen Daten von 23 Kindern zu je zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungs-terminen mit unterschiedlicher Corticoidtherapie.

Für beide Tabellen gilt die unten aufgeführte Legende:

* hinter der Namensabkürzung	= AGS mit Salzverlust
Alter	= Lebensalter in Monaten
KA	= Knochenalter
cm	= Körpergröße in cm
Therapie	= Therapiedosis in mg/m^2 Körperfläche
H	= Hydrocortison
H*	= Hydrocortison und zusätzliches Mineralocorticoid bei Salzverlust
P	= Prednison
P*	= Prednison und zusätzliches Mineralocorticoid bei Salzverlust
F1	= Fludrocortison
C	= Cyproteronacetat
Testosteron	= Testosteronspiegel in ng/dl Plasma
Androstendion	= Androstendionspiegel in ng/dl Plasma
17- -OHP	= 17- α -Hydroxyprogesteronspiegel in ng/dl Plasma
17-KS	= Ausscheidung der 17-Ketosteroide im Urin in mg/24h
17-OHCS	= Ausscheidung der totalen 17-Hydroxycorticoide im Urin in mg/24h
Pregnantriol	= Ausscheidung an Pregnantriol im Urin in mg/24h
Pregnantriolon	= Ausscheidung an Pregnantriolon im Urin in mg/24h

Tabelle 3

Vergleich der somatischen und biochemischen Daten von 15 Mädchen mit behandeltem AGS zu je 2 aufeinanderfolgenden Untersuchungsterminen mit unterschiedlicher Corticoiddosierung.

N ^o P	Name	Alter	KA	cm	Therapie	Testo- steron	Andro- sten- dion	17- α - OHP	17-Keto steroid	17- OHCS	Preg- nan- trion	Preg- nan- trion
		In Monaten			mg/m ²	mg/dl				mg/24h		
1	DX *	91 104	106 120	128,0 135,3	H* 16,7 H* 20,6 F10,025 F10,046	26 11	96 85	1651 2013	4,2 5,2	27,5 23,0	6,300 3,500	2,600 1,200
3	FA	89 95	120 126	130,0 134,5	H 21,7 H 20,8	26 16	238 90	7775 833	4,4 4,9	25,7 35,1	5,000 5,800	1,700 1,600
4	GB *	73 80	69 82	117,3 119,9	H* 10,2 H* 13,2 F10,031 F10,060	23 14	132 193	5969 10770	3,1 4,5	13,1 26,9	4,100 5,200	0,900 1,200
5	GF	174 178	180 180	165,9 165,7	P 5 P 5,1	25 30	250 141	2887 1127	5,9 5,2	10,9 14,9	3,200 5,000	1,300 1,000
6	GJ	128 142	132 144	137,7 144,8	P 5,1 P 4,8	9 7,5	43 94	63 313	2,8 2,8	10,5 12,8	1,600 2,700	0,400 0,400
11	KR	101 121	106 120	131,3 139,0	P 4,2 P 3,7	6,4 8	36	22325 371	1,6 4,2	12,6 20,5	3,700 19,200	1,300 3,600
14	MC *	51 64	60 82	98,5 107,5	H* 17 H* 22,4 F10,078 F10,069	37 38	302	12838 6500	1,6 3,5	9,7 13,0	1,400 1,900	0,300 0,400
15	NG *	123 129	132 138	145,0 148,0	H* 23,6 H* 22,7 F10,041 F10,039	13 17	68 12	140 231	3,7 5,5	15,1 15,4	0,800 2,500	0,200 0,400
16	NA *	97 107	120 132	132,0 138,0	H* 21,3 H* 19,6 F10,047 F10,043	13 6,2	253 108	96	2,0 12,5	23,7 25,9	0,300 0,500	0,100 0,600
17	RB *	107 117	120 132	134,2 140,5	H* 21,3 H* 25,5 F10,047 F10,067	10 21	41 101	337 551	3,3 4,1	12,2 26,8	4,500 8,000	1,000 1,200
18	SA	135 141	132 132	139,4 141,6	P 3,7 P 3,6	40	303 488	1614 2151	3,7 6,5	16,1 23,0	3,900 6,300	0,600 0,900
19	SS	135 141	132 144	141,7 145,2	H 14,8 H 15,4	19 34	194 396	675 2661	9,8 3,2	36,4 16,7	7,200 2,400	1,200 0,600
21	WE	185 199	180 180	148,5 149,3	P 6 P 7,9	60 9	485 50	2141 80	4,2 5,0	14,1 6,6	4,600 0,300	1,100 0,100
22	WC *	78 90	120 132	123,8 131,5	H* 17,3 H* 15,6 F10,027 F10,023	11 22	49 110	638 248	4,0 3,7	19,5 16,7	6,000 0,900	0,600
23	ZB *	105 114	106 106	125,6 127,6	H* 21,7 H* 23,8 F10,028 F10,027	9,6 5	221 32	919 615	4,7 2,7	15,9 13,5	1,800 0,700	0,200 0,400

Tabelle 4

Vergleich der somatischen und biochemischen Daten von 8 Jungen mit behandeltem AGS zu je 2 aufeinanderfolgenden Untersuchungsterminen mit unterschiedlicher Corticoiddosierung.

N ^o . 8	Name	Alter	KA	cm	Therapie		Testo- steron	Andro- sten- dion	17- 6 - OHP	17-Keto- steroid	17- OHCS	Preg- nan- triol	Preg- nan- triolon
		in Monaten			mg/m ²		ng/dl		mg/24h				
2	F.R *	102 110	132 132	129,2 133,5	H* 20,8 H* 17,9	F10,053 F10,045	11 8	36 53	371 559	2,4 3,0	10,4 18,6	3,600 3,300	0,600 1,100
7	GH	129 136	138 150	145,5 149,0	H 15,4 H 17,2		36 258	99 41	703 138	4,8 2,8	14,2 16,8	2,300 0,500	0,300 0,200
8	GK	167 174	186 192	167,0 169,0	H 12,9 H 14,0		513 493	113 89	602 599	12,9 5,0	48,0 10,1	9,500 1,500	3,200 0,600
9	KM *	164 172	180 180	150,0 155,0	H* 16,4 H* 15,3	F10,018 F10,017	224 332		6400 4300	21,7 26,6	80,0 137,0	21,600 36,600	6,000 16,100
10	KK	139 145	192 192	148,5 148,5	H 17,4 H 17,7		587 676		682 648	8,0 4,4	20,7 19,6	2,900 2,500	0,800 0,500
12	LM	94 105	150 168	142,4 150,0	H 28,9 P 6,7		100 13	58 79	15761 924	13,7 3,3	58,0 26,6	11,800 2,700	1,700 0,800
13	MR	109 117	156 156	135,3 139,7	H 15,0 H 19,5		36 16	106	1339 985	14,2 7,7	52,2 19,3	26,200 5,700	4,900 1,900
20	WE *	109 121	156 162	142,8 148,5	P* 7,1 P* 6,5	F10,041 F10,038	14 59	86 460	618 776	8,4 9,9	45,3 58,4	21,100	4,900

Das Ziel jeglicher Substitutionstherapie des adrenogenitalen Syndroms, sei es nun mit Hydrocortison oder Prednison, ist einmal, den Cortisonmangel zu beheben, zum anderen, die ACTH-Ausschüttung zu bremsen und so die exzessive Produktion von androgenen Stoffwechselprodukten zu unterbinden. Dabei sind wir mit RPADER und anderen (33,34,35) der Ansicht, daß eine gute Substitutionsbehandlung nicht unbedingt gleichzusetzen ist mit biochemischen Parametern, die im Normbereich liegen. Unter Umständen kann es auch dort zu einem zu stark verlangsamten Wachstum bzw. zum Wachstumsstillstand kommen. In dieser Hinsicht ist ferner die Wechselwirkung zwischen Glucocorticoiden und Wachstumshormon zu beachten (36,37,38, 39). In der Hauptsache besteht ein peripherer Antagonismus zwischen Wachstumshormon und Cortisol, zu dem der hemmende Einfluß der Steroide auf die Ausschüttung des Hormons aus dem Hypophysenvorderlappen kommt.

An Hand der in den Tabellen 3 und 4 aufgeführten und von uns ermittelten Werte soll unser Bemühen verdeutlicht werden, eine zu starke Suppression zu vermeiden. Auf der einen Seite steht also ein Wachstumsstillstand, während bei ungenügender Suppression eine verstärkte Virilisierung und ein frühzeitiger Epiphysenschluß zu befürchten ist.

Unter diesen Gesichtspunkten kann man folgende Aussagen machen, wobei vorauszuschicken ist, daß man - allgemein betrachtet - eine grobe Übereinstimmung zwischen somatischen und biochemischen Parametern findet:

1. Als Zeichen einer beschleunigten somatischen Entwicklung, wie man sie als Symptom des adrenogenitalen Syndroms findet, sind Androstendion und auch die anderen Steroide in Plasma und Urin erhöht. (Vergleiche Nr. 13, MR, 109/12; Nr. 14, MC, 64/12; Nr. 20, WE, 121/12).
2. Bei Überdosierung kann es bis zum Wachstumsstillstand kommen, wobei die biochemischen Werte dann erniedrigt sind. (Vergleiche Nr. 2, FR, 102/12, 110/12; Nr. 15, NG, 123/12; Nr. 23, ZB, 114/12).

3. Im Erwachsenenalter ist es zulässig, eine Substitutionstherapie zu wählen, welche die Urin- und Plasma-befunde normalisiert. Zu diesem Zeitpunkt ist eine wachstums- und entwicklungshemmende Wirkung durch die Therapie nicht mehr zu befürchten. (Vergleiche Nr. 5, GF, 174/12, 178/12; Nr. 10, KK, 139/12, 145/12).
4. Vorher erhöhte Werte lassen sich senken durch eine Erhöhung der zugeführten Dosis bzw. durch eine Umstellung der Therapie von Hydrocortison auf Prednison. (Vergleiche Nr. 7, GH, zwischen 129 und 136/12; Nr. 8, GK zwischen 167 und 174/12; Nr. 21, WE, zwischen 185 und 199/12; Nr. 23, ZB, zwischen 105 und 114/12).
5. Wird bei Fortschreiten des Körperwachstums keine Dosiserhöhung vorgenommen, so verringert sich die Dosis pro m^2 Körperoberfläche und es resultiert ein Anstieg in den biochemischen Daten. (Vergleiche Nr. 2, FR, zwischen 102 und 110/12; Nr. 16, NA, zwischen 97 und 107/12; Nr. 18, SA, zwischen 135 und 141/12).

II. Darstellung der Plasmaandrostendionspiegel von 21 Kindern mit behandeltem AGS im Hinblick auf die gleichzeitig bestimmten Werte der 17-Ketosteroide, der totalen 17-Hydroxycorticoide, des Pregnantriol, des Pregnantiolon im Harn sowie des 17- α -Hydroxyprogesteron im Plasma.

Der Normbereich für Plasmaandrostendionspiegel wurde nach den Werten von DUCHARME (40) festgelegt (s.auch Tab. Nr. 1 und 2). Für die übrigen biochemischen Parameter in Urin und Plasma wurden Schwellenwerte festgelegt. Bis zu ihrer Höhe betrachten wir die Substitutionstherapie bei Kindern als ausreichend.

Als Arbeitshypothese wird das Vielfache der oberen Normgrenze der 17-Ketosteroide und der totalen 17-Hydroxycorticoide wie folgt für jedes Lebensalter definiert:

1. 17-Ketosteroide: Urinspiegel, welche die 95. Perzentile um mehr als das 1,5-fache übersteigen, werden nicht akzeptiert.
2. Totale 17-Hydroxycorticoide: Urinspiegel, welche die 95. Perzentile um mehr als das 3-fache übersteigen, werden nicht akzeptiert.

Für alle Altersstufen wird festgelegt für das

- 1) Pregnantriol: Eine Ausscheidung von mehr als 4 mg/24h im Urin wird nicht akzeptiert.
- 2) Pregnantriolon: Eine Ausscheidung von mehrmals 0,9 mg/24h im Urin wird nicht akzeptiert.
- 3) 17- α -Hydroxyprogesteron: Ein Plasmaspiegel von mehr als 750 ng/100ml wird nicht akzeptiert.

Legende für die folgenden Abbildungen:



Plasmaandrostendion mit anderem, in
seiner Höhe akzeptablen Parameter.



Plasmaandrostendion mit anderem, in
seiner Höhe nicht akzeptablen Parameter.

———— = Normbereich von Plasmaandrostendion für
Jungen

----- = Normbereich für Plasmaandrostendion für
Mädchen

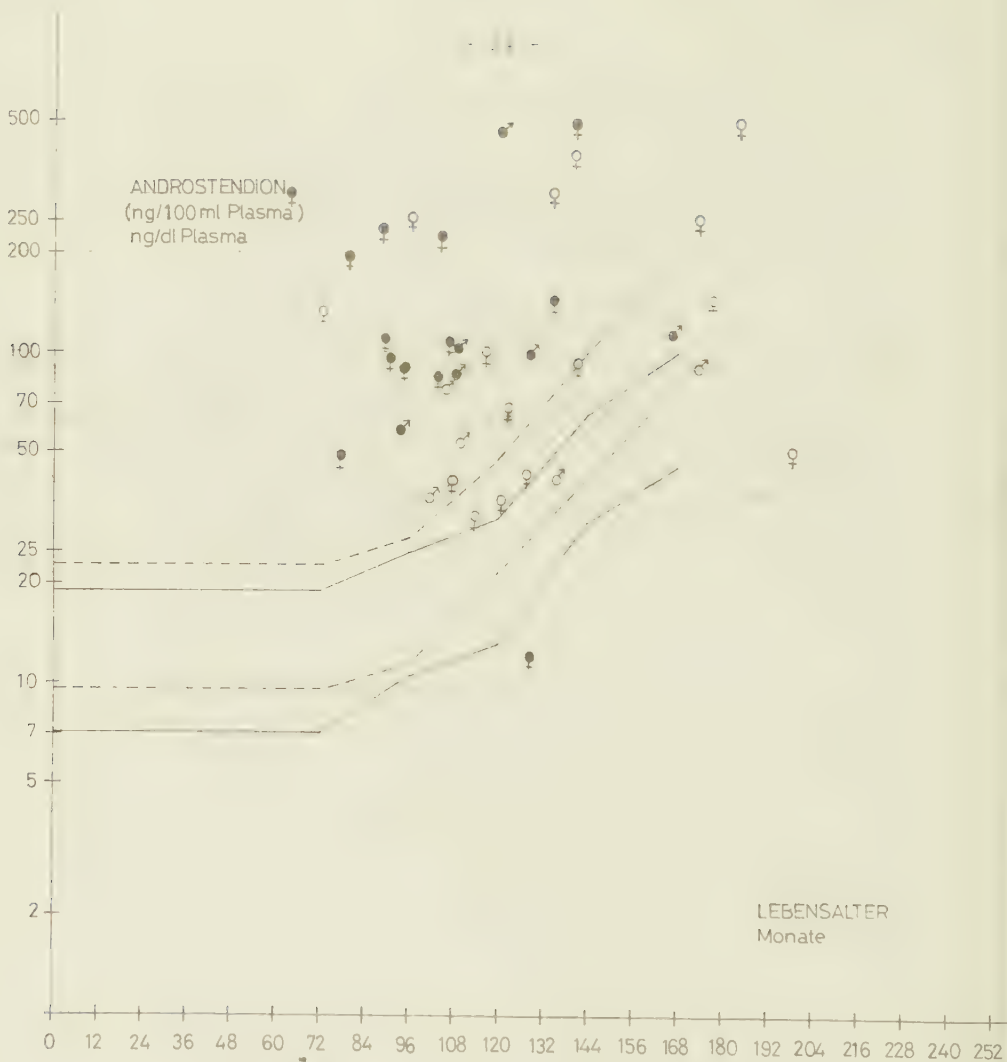


Abbildung 3

Plasmaandrostendionspiegel von 21 Kindern mit behandeltem AGS bei mehreren Kontrolluntersuchungen

- in Abhängigkeit vom chronologischen Alter
- und unter Berücksichtigung der zum gleichen Zeitpunkt ermittelten 17-Ketosteroide

♂ ♀ 17-Ketosteroide < 1,5-fache der 95. Perzentile

● ♀ 17-Ketosteroide > 1,5-fache der 95. Perzentile

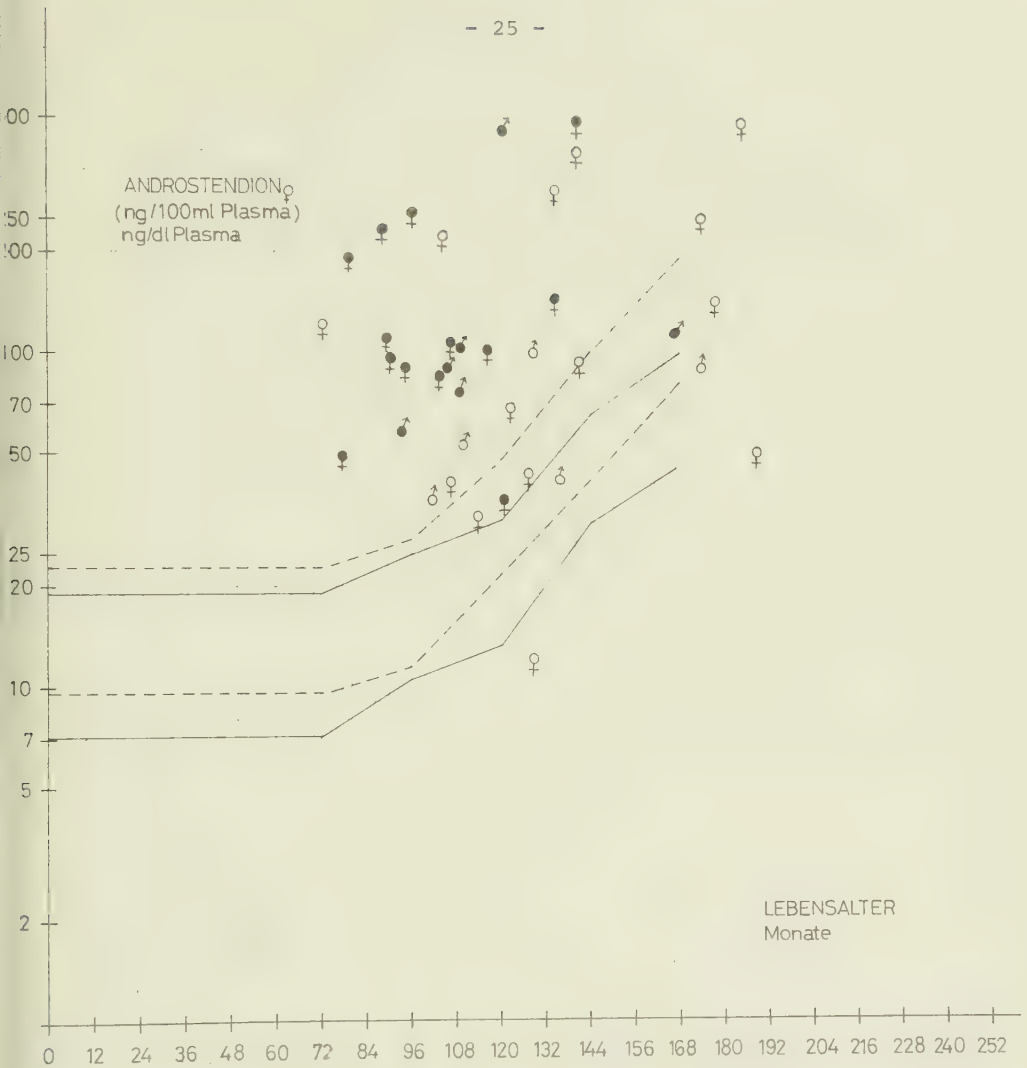


Abbildung 4

Plasmaandrostendionspiegel von 21 Kindern mit behandeltem AGS bei mehreren Kontrolluntersuchungen

- in Abhängigkeit vom chronologischen Alter
- und unter Berücksichtigung der zum gleichen Zeitpunkt ermittelten totalen 17-Hydroxycorticoide

♂ ○ totale 17-Hydroxycorticoide < 3-fache der 95. Perzentile
 ● ♀ totale 17-Hydroxycorticoide > 3-fache der 95. Perzentile

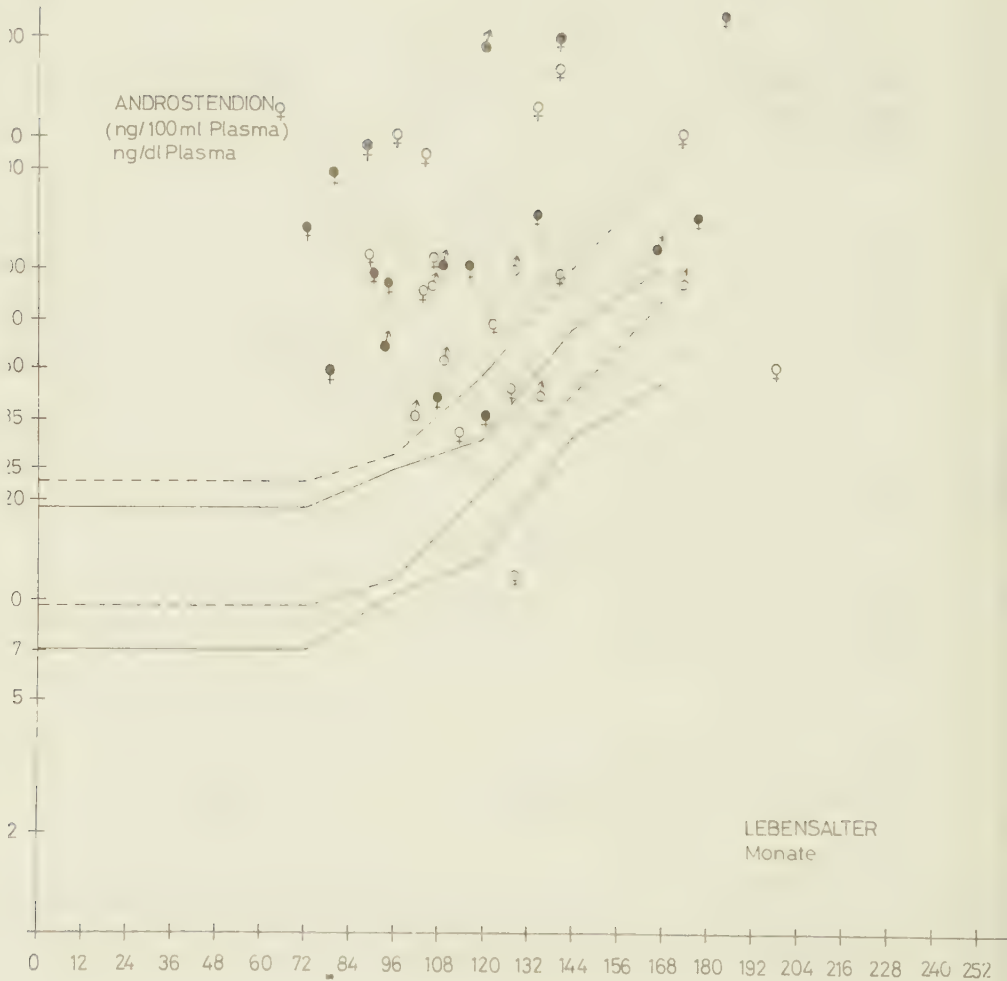


Abbildung 5

Plasmaandrostendionspiegel von 21 Kindern mit behandeltem AGS bei mehreren Kontrolluntersuchungen

- in Abhängigkeit vom chronologischen Alter

- und unter Berücksichtigung des zum gleichen Zeitpunkt ermittelten Pregnantriol



♀

Pregnantriol < 4mg/24h - Urin



♀+

Pregnantriol > 4mg/24h - Urin

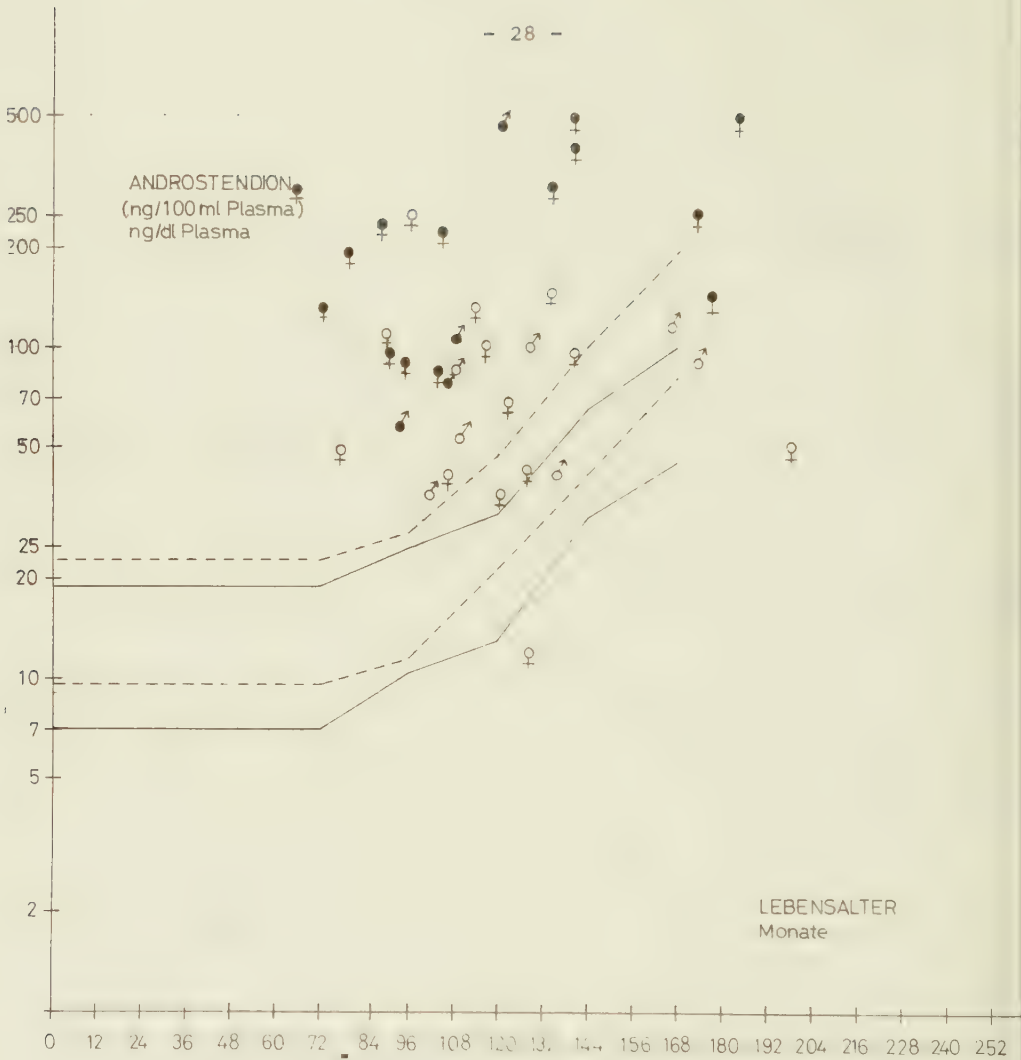


Abbildung 7

Plasmaandrostendionspiegel von 21 Kindern mit behandeltem AGS bei mehreren Kontrolluntersuchungen

- in Abhängigkeit vom chronologischen Alter
- und unter Berücksichtigung des zum gleichen Zeitpunkt ermittelten 17- α -Hydroxyprogesteron

♂ ♀ 17- α -Hydroxyprogesteron < 750 ng/100 ml Plasma

● + 17- α -Hydroxyprogesteron > 750 ng/100 ml Plasma

Vergleicht man die Plasmaandrostendionwerte mit anderen, zum gleichen Zeitpunkt erhobenen Plasma- und Urinbefunden, so zeigt sich in den vorausgehenden Abbildungen, daß im Bereich der Normwertkurven Androstendionwerte gehäuft mit anderen, in ihrer Höhe akzeptablen biochemischen Parametern korrelieren. Androstendionwerte jedoch, die nicht mehr in diesen Bereichen liegen, gehen vermehrt mit nicht akzeptablen biochemischen Parametern einher. Diese beiden Tatsachen lassen sich auch aus den folgenden Tabellen ablesen.

- - -

Tabelle 5

Plasmaandrostendionspiegel und andere, zum gleichen Zeitpunkt erhobene biochemische Befunde bei 15 Mädchen mit behandeltem AGS.

O = Androstendion mit anderem, in seiner Höhe akzeptablen,

● = beziehungsweise nicht akzeptablen Parameter.

Nr. ♀	Name	Alter in Monaten	Andro- sten- dion	17-Keto- steroid	17- OHCS	Preg- nan- triol	Preg- nan- triolon	17- α - OHP
1	DX *	91 104	96 85	● ●	● ●	● ○	● ●	● ●
3	FA	89 95	238 90	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●
4	GB *	73 80	132 193	○ ●	○ ●	● ●	○ ●	● ●
5	GF	174 178	250 141	○ ○	○ ○	○ ●	● ●	● ●
6	GJ	128 142	43 94	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○
11	KR	101 121	36	○ ○	○ ●	○ ●	● ●	● ●
14	MC *	51 64	302	○ ●	○ ○	○ ○	○ ○	● ●
15	NG *	123 129	68 12	○ ●	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○
16	NA *	97 107	253 108	○ ●	● ●	○ ○	○ ○	○ ○
17	RB *	107 117	41 101	○ ○	○ ●	● ●	● ●	○ ○
18	SA	135 141	303 488	○ ●	○ ●	○ ●	○ ○	● ●
19	SS	135 141	144 396	● ○	● ○	● ○	● ○	○ ●
21	WE	185 199	485 50	○ ○	○ ○	● ○	● ○	● ○
22	WC *	78 90	49 110	● ●	● ●	● ○	○	○ ○
23	ZB *	105 114	221 32	● ○	○ ○	○ ○	○ ○	● ○

Tabelle 6

Plasmaandrostendionspiegel und andere, zum gleichen Zeitpunkt erhobene biochemische Befunde bei 6 Jungen mit behandeltem AGS.

O = Androstendion mit anderem, in seiner Höhe akzeptablen

● = beziehungsweise nicht akzeptablen Parameter.

Nr. ♂	Name	Alter in Monaten	Andro- sten- dion	17-Keto- steroid	17- OHCS	Preg- nan- triol	Preg- nan- triolon	17- α - OHP
2	FR *	102 110	36 53	0 0	0 0	0 0	0 ●	0 0
7	GH	129 136	99 41	● 0	0 0	0 0	0 0	0 0
8	GK	167 174	113 89	● 0	● 0	● 0	● 0	0 0
9	KM *	164 172		● ●	● ●	● ●	● ●	● ●
10	KK	139 145		● 0	0 0	0 0	0 0	0 0
12	LM	94 105	58 79	● 0	● ●	● 0	● 0	● ●
13	MR	109 117	106	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●
20	WE *	109 121	86 460	● ●	● ●	●	●	0 ●

Im Einzelnen kann man feststellen:

1. Liegt Androstendion im Normbereich, so erweisen sich auch die anderen, gleichzeitig bestimmten Daten als akzeptabel. (Vergleiche Nr. 6, GJ, 128/12, 141/12). Ebenso findet man noch normale Androstendionwerte wie etwa in der Pubertät oder im Erwachsenenalter in Verbindung mit akzeptablen Urin- und Plasmaparametern. (Vergleiche Nr. 7, GH, 136/12; Nr. 8, GK, 174/12).
2. Liegt der Androstendionspiegel deutlich außerhalb des Normbereiches, so ist auch ein Großteil der anderen Werte nicht zu akzeptieren. (Vergleiche Nr. 1, DX, 91/12; Nr. 3, FA, 89/12, 95/12; Nr. 4, GB, 80/12 und Nr. 12, LM, 94/12).
3. In zwei Fällen war zu beobachten, daß stark überhöhte Androstendionspiegel mit Steroidspiegeln im Urin einhergingen, die noch zu akzeptieren waren. Auffällig war, daß nur das 17- α -Hydroxyprogesteron im Plasma jenseits der Grenze lag, die wir für noch akzeptabel hielten. (Vergleiche Nr. 18, SA, 135/12; Nr. 19, SS, 141/12).
4. Ferner fanden wir auch Androstendionwerte im Normbereich, bei denen die übrigen biochemischen Parameter nicht mehr zu akzeptieren waren. (Vergleiche Nr. 5, GF, 141/12; Nr. 11, KR, 121/12).

Aufgrund dieser großen Varianz im Verhalten von Plasmaandrostendion gegenüber den übrigen Steroiden im Plasma und Urin ist es nicht möglich, auf diese Weise zu einem eindeutigen Urteil über die Brauchbarkeit des Androstendion-Plasmaspiegels als Parameter in der Substitutionstherapie des AGS zu kommen.

III. Plasmatestosteronbeziehung - Plasmaandrostendion bei 21 Kindern mit behandeltem AGS.

Da Plasmaandrostendion zum Teil in Testosteron umgewandelt wird, (44,45,46), erschien es sinnvoll, diese beiden Parameter direkt miteinander zu vergleichen.

Dabei fiel auf, daß die Plasmaandrostendionwerte bei den Mädchen generell deutlich höher liegen als die Plasmatestosteronwerte, mit nur einer Ausnahme. Bei den Jungen war dies nur bei 7 von 11 Wertepaaren festzustellen.

Auf diese Fälle soll kurz eingegangen werden:

Nr. 15, ♀ NG, 129/12; (s. auch Longitudinalstudie Nr. 15). Zum Zeitpunkt der letzten Bestimmung, im Alter von 123/12 erreicht die Patientin noch fast präpubertäre Werte, auch was das Verhältnis von Plasmatestosteron zu Plasmaandrostendion betrifft. Im Alter von 129/12 hat deutlich die Pubertät begonnen: das Verhältnis von Testosteron zu Androstendion ist größer als 1 geworden.

Nr. 7, ♂ GH, 129/12, 136/12; (s. auch Longitudinalstudie Nr. 7).

Im Alter von 129/12 war der Patient in eine Pseudopubertas praecox eingetreten, die bei der nächsten Bestimmung zu einer Pubertas vera geworden war. Das Testosteron/Androstendion-Verhältnis war von 0,36 auf 6,29 gestiegen.

Nr. 8, ♂ GK, 167/12, 174/12; (s. auch Longitudinalstudie Nr. 8).

Der Patient ist bei beiden Parallelbestimmungen schon in eine Pubertas vera eingetreten, was das Verhältnis von Testosteron zu Androstendion verdeutlicht (4,54 bzw. 5,54).

Nr. 12, ♂ LM, 94/12, 105/12; (s. auch Longitudinalstudie Nr. 12).

Unter Hydrocortison stehend, war der Patient bereits in eine Pubertas vera eingetreten im Alter von 94/12.

Dann war eine Umstellung auf Prednison und Cyproteron-acetat erfolgt, die den erhöhten Testosteronspiegel stark absinken ließ, und zwar bis in den Normbereich. Die Androstendionspiegel blieben annähernd gleich. Das Testosteron/Androstendion-Verhältnis sank von 1,72 auf 0,16.

Als Beispiele guter Suppression bei schon eingetretener Pubertät mögen die beiden folgenden Patientinnen dienen:

Nr. 18, SA, 135/12, 141/12 (s. auch Longitudinalstudie Nr. 18)
Nr. 19, SS, 135/12, 141/12 (s. auch Longitudinalstudie Nr. 19)

Trotz Eintrittes in eine Pubertas vera bewegt sich das Verhältnis Testosteron/Androstendion in einem Bereich, der kleiner als 0,2 ist.

Die Werte, die von uns für das Verhältnis von Plasma-testosteron zu Plasmaandrostendion gefunden wurden, korrelieren gut mit den in der Literatur angegebenen Werten (20,22,47,48). Der Übergang in die Pubertas vera erfolgt, wenn das Testosteron/Androstendion-Verhältnis den Faktor 1 erreicht.

Die erwähnten Beobachtungen lassen folgende Schlüsse zu:

1. Bei Mädchen ist mit Hilfe des Testosteron/Androstendion-Verhältnisses keine Aussage über eine ausreichende Suppressionstherapie möglich.
2. Bei Knaben ist nur die Aussage möglich, ob eine rechtzeitige oder vorzeitige Pubertas vera vorliegt.

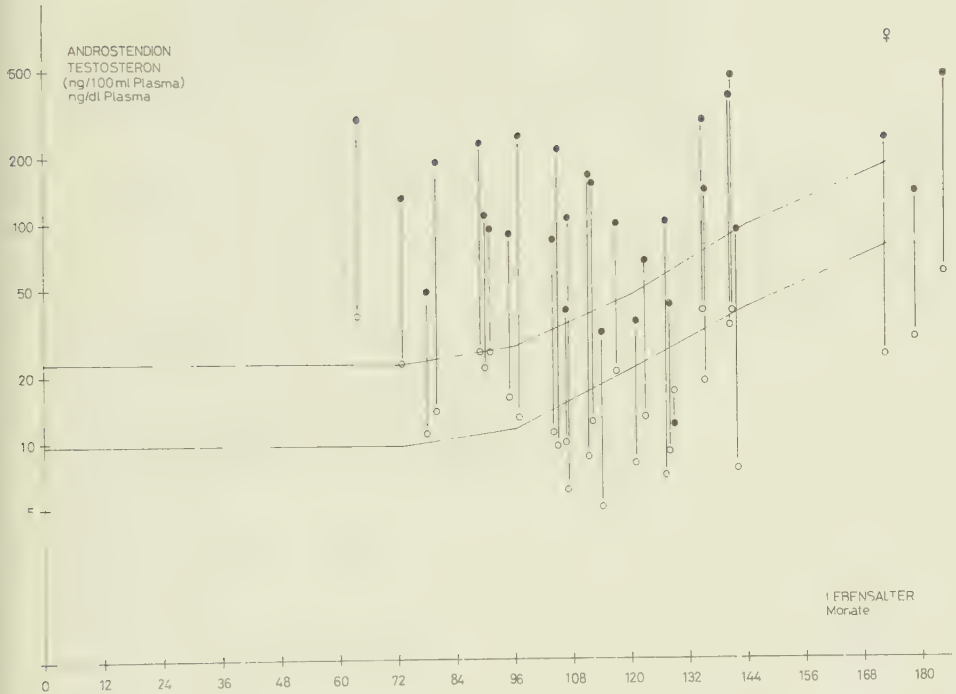


Abbildung 8

Plasmaandrostendionspiegel und Plasmatestosteronspiegel,
die zum gleichen Zeitpunkt bestimmt wurden, bei 15 Mädchen
mit behandeltem AGS.

— Androstendion-Normbereich nach DUCHARME

● Androstendion

○ Testosteron

Der Normbereich des Plasmatestosterons liegt bei der erwach-
senen Frau im Bereich von 30-50 ng/dl.

Abbildung 9

Plasmaandrostendionspiegel und Plasmatestosteronspiegel,
die zum gleichen Zeitpunkt bestimmt wurden, bei 6 Jungen
mit behandeltem AGS.

- Androstendion-Normbereich nach DUCHARME
----- 90. Perzentile des Testosteron-Normbereichs (43)
● Androstendion
○ Testosteron

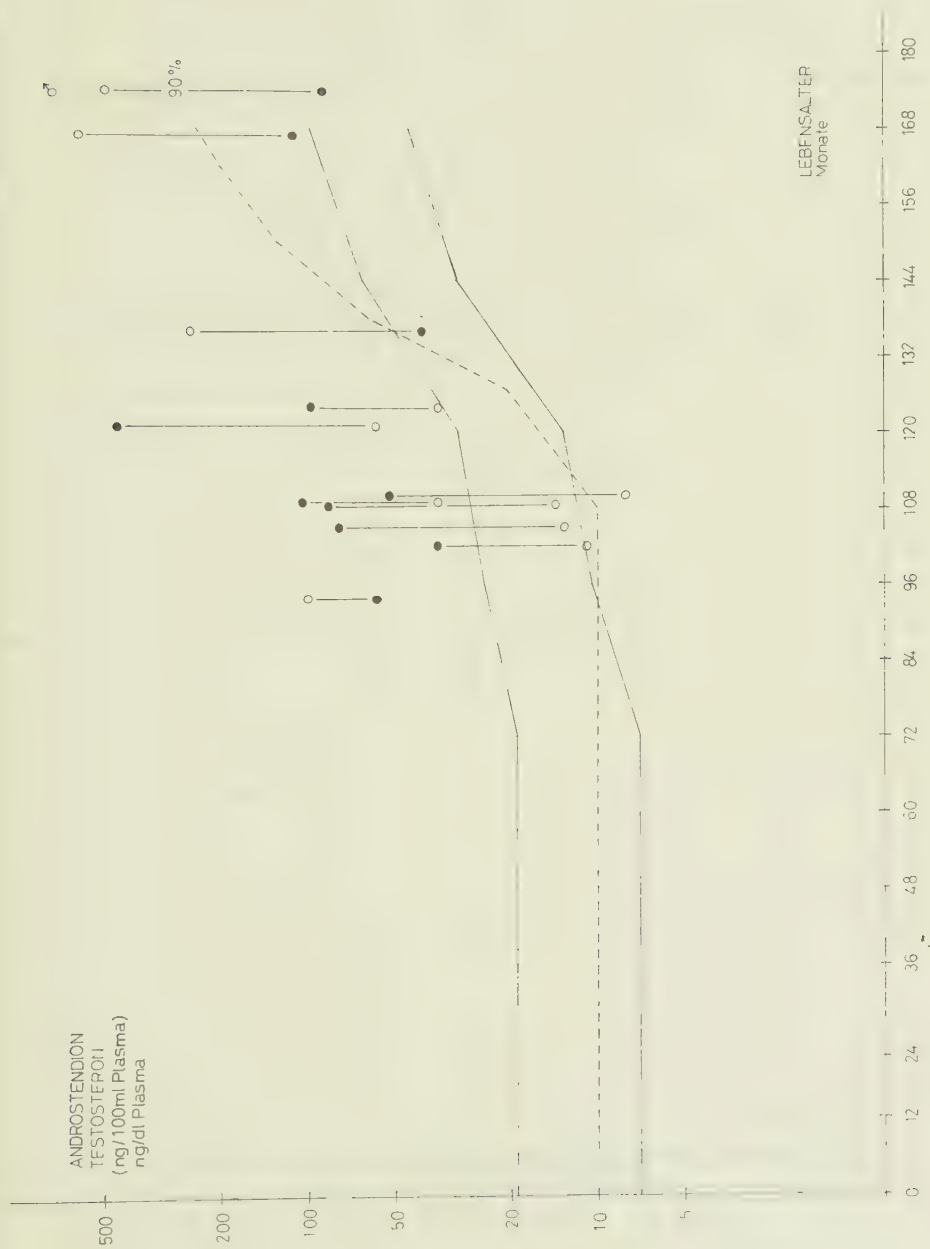


Tabelle 7

Plasmatestosteron/Plasmaandrostendion-Verhältnis bei 15
Mädchen mit behandeltem AGS.

Nr. ♀	Name	Alter in Monaten	Andro- stendion	Testo- steron	T / A
1	DX	91 104	96 85	26 11	0,27 0,13
3	FA	89 95	238 90	26 16	0,11 0,18
4	GB	73 80	132 193	23 14	0,17 0,07
5	GF	174 178	250 141	25 30	0,10 0,21
6	GJ	128 142	43 94	9 7,5	0,21 0,08
11	KR	101 121	36	8	0,22
14	MC	51 64	302	38	0,13
15	NG	123 129	68 12	13 17	0,19 1,42
16	NA	97 107	253 108	13 6,2	0,05 0,06
17	RB	107 117	41 101	10 21	0,24 0,21
18	SA	135 141	303 488	40 40	0,13 0,08
19	SS	135 141	144 396	19 34	0,13 0,09
21	WE	185 199	485 50	60 9	0,12 0,18
22	WC	78 90	49 110	11 22	0,22 0,20
23	ZB	105 114	221 32	9,6 5	0,04 0,03

Tabelle 8

Plasmatestosteron/Plasmaandrostendion-Verhältnis bei 6 Jungen
mit behandeltem AGS.

Nr. ♂	Name	Alter in Monaten	Andro- stendion	Testo- steron	T / A
2	FR	102 110	36 53	11 8	0,31 0,15
7	GH	129 136	99 41	36 258	0,36 6,29
8	GK	167 174	113 89	513 493	4,54 5,54
12	LM	94 105	58 79	100 13	1,72 0,16
13	MR	109	106	36	0,34
20	WE	109 121	86 460	14 59	0,16 0,13

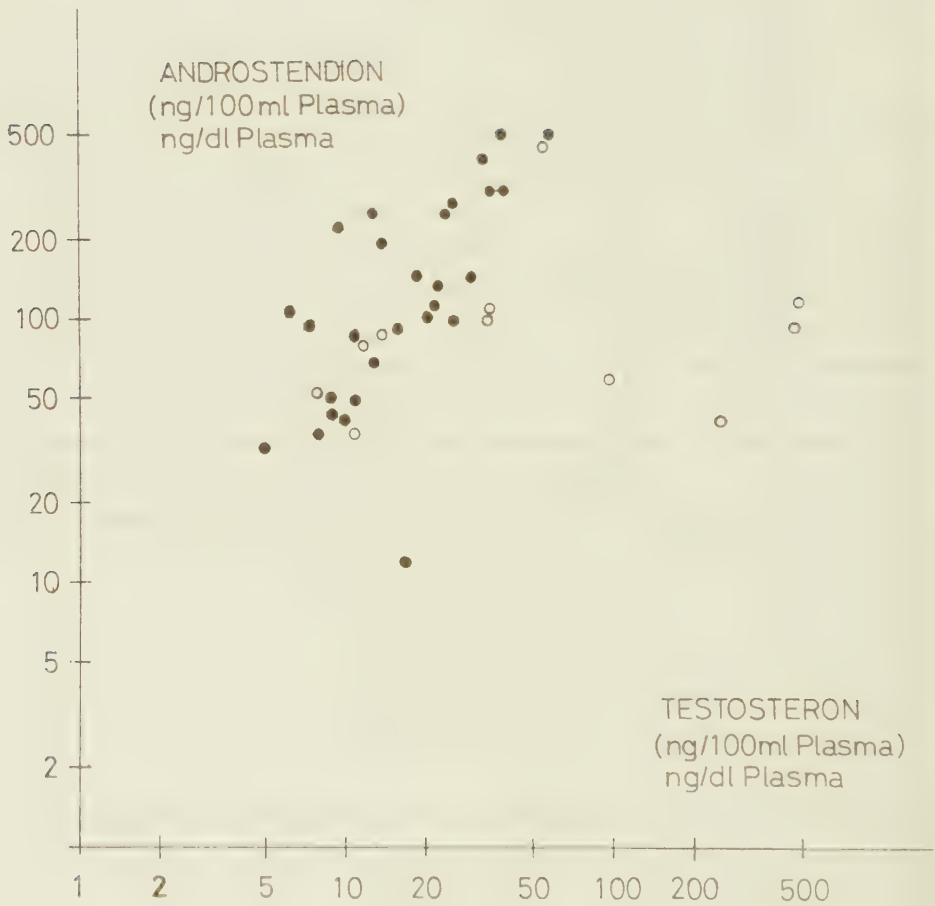


Abbildung 10

Verhältnis von Plasmatestosteron zu Plasmaandrostendion bei 15 Mädchen und 6 Jungen mit behandeltem AGS (s. Tabelle 5 und 6).

● Mädchen

○ Jungen

IV. Longitudinal-Studien des Verhaltens von Plasmaandrostendion, 17-Ketosteroiden, Pregnantriol, ferner von Größe, Knochenalter und Längenprognose unter Berücksichtigung der Therapie an 12 ausgewählten Kindern.

Legende für die folgenden Longitudinalstudien:

1. Biochemische Daten:

- Androstendionspiegel in ng/dl Plasma
- 17-Ketosteroidausscheidung im Urin in mg/24h
- Pregnantriolausscheidung im Urin in mg/24h

2. Somatische Befunde:

- Körpergröße in cm
- Zum Untersuchungszeitpunkt ermitteltes Knochenalter in Monaten
- |
○ Zum Untersuchungszeitpunkt ermittelte Prognose der voraussichtlichen Endgröße in cm
- 3. und 97. Perzentile in der Entwicklung der Körpergröße (cm), basierend auf dem Somatogramm nach TANNER - WHITEHOUSE (42).

3. Die für den Beobachtungszeitraum angegebene, zugeführte Therapiedosis ist in mg/m^2 Körperoberfläche aufgeführt.

4. Tabelle 9 gibt die Mineralocorticoiddosis bei den Patienten mit einem Salzverlustsyndrom an:

Name	Alter in Monaten	Fludrocortison mg/m^2	Name	Alter in Monaten	Fludrocortison mg/m^2
DX Nr. 1	67	0,032	RB Nr. 17	94	0,052
	100	0,023		113	0,046
	100	0,046		114	0,069
	104	0,046		118	0,066
NG Nr. 15	115	0,044	WE Nr. 20	85	0,046
	122	0,041		124	0,038
	123	0,041		125	0,076
	143	0,037			
	144	0,037			

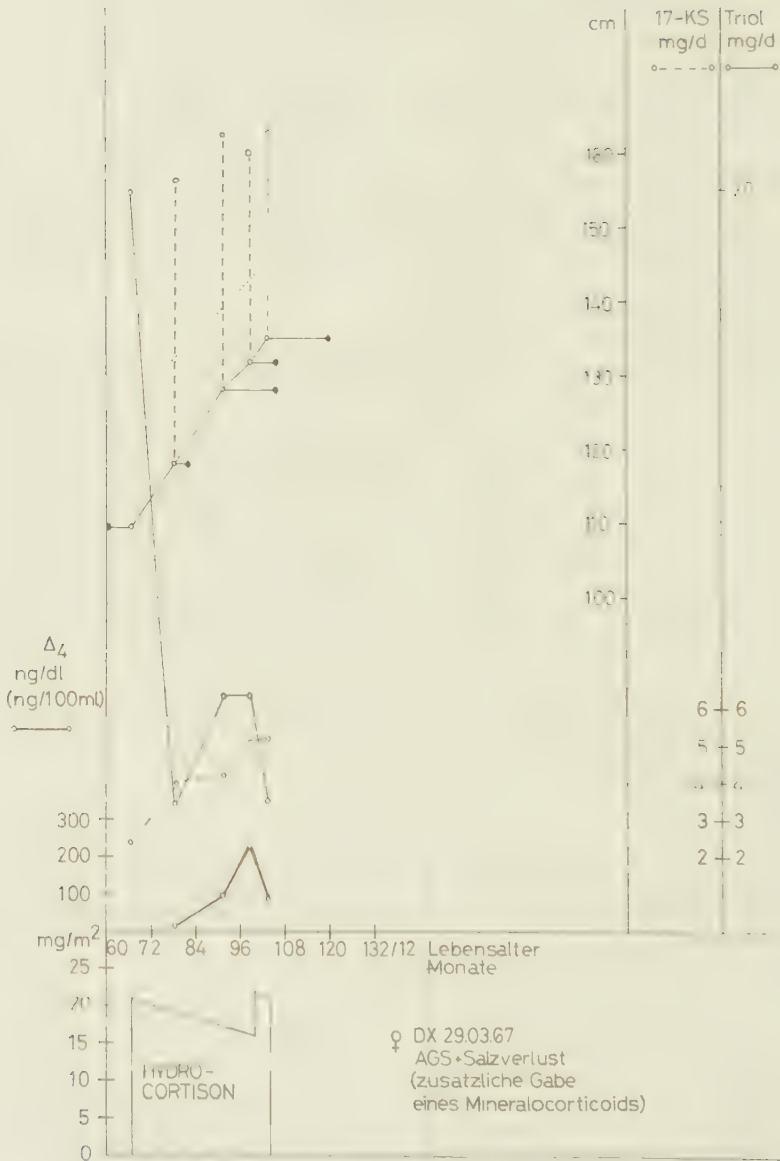


Abbildung 11

Longitudinalstudie Nr. 1, DX

Nr. 1, ♀, DX, * 29.03.1967

Bei der Patientin mit Salzverlustsyndrom erfolgte der Behandlungsbeginn im 1. Lebensmonat.

Über den Beobachtungszeitraum weisen die Androstendionspiegel in ihrem Verhalten eine gute Konkordanz mit der Pregnantriol-, eine geringere dagegen mit der 17-Ketosteroidausscheidung auf. Es sei darauf hinzuweisen, daß der erste hohe Pregnantriolwert (über 20 mg/24h) weder in der Klinik noch in den anderen Daten eine Erklärung findet.

Zwischen 79 und 99/12 erfolgt ein Anstieg des Androstendionspiegels und ebenso der anderen biochemischen Parameter. Entsprechend verläuft die körperliche Entwicklung: Innerhalb von 32 Monaten kommt es unter Abnahme der Hydrocortison dosis auf 16 mg/m^2 zu einer Zunahme des Knochenalters um 46 Monate. Wie an der Verschiebung der Größengeraden zur Mitte des Standardbereichs erkennbar ist, ist auch die Entwicklung der Körpergröße beschleunigt.

Nach Dosiserhöhung um 5,5 auf $21,5 \text{ mg/m}^2$ in der Therapie kommt es zu einem prompten Abfall des Androstendionspiegels (von 222 ng/dl Plasma auf 85 ng/dl Plasma). Während jedoch die Pregnantriolausscheidung in einen akzeptablen Bereich abfällt, verhalten sich die erhöhten 17-Ketosteroide fast unverändert. Einen Hinweis darauf, daß die Suppression noch nicht ausreicht, liefert der steiler verlaufende Anstieg der Größe sowie das stark akzelerierte Knochenalter.

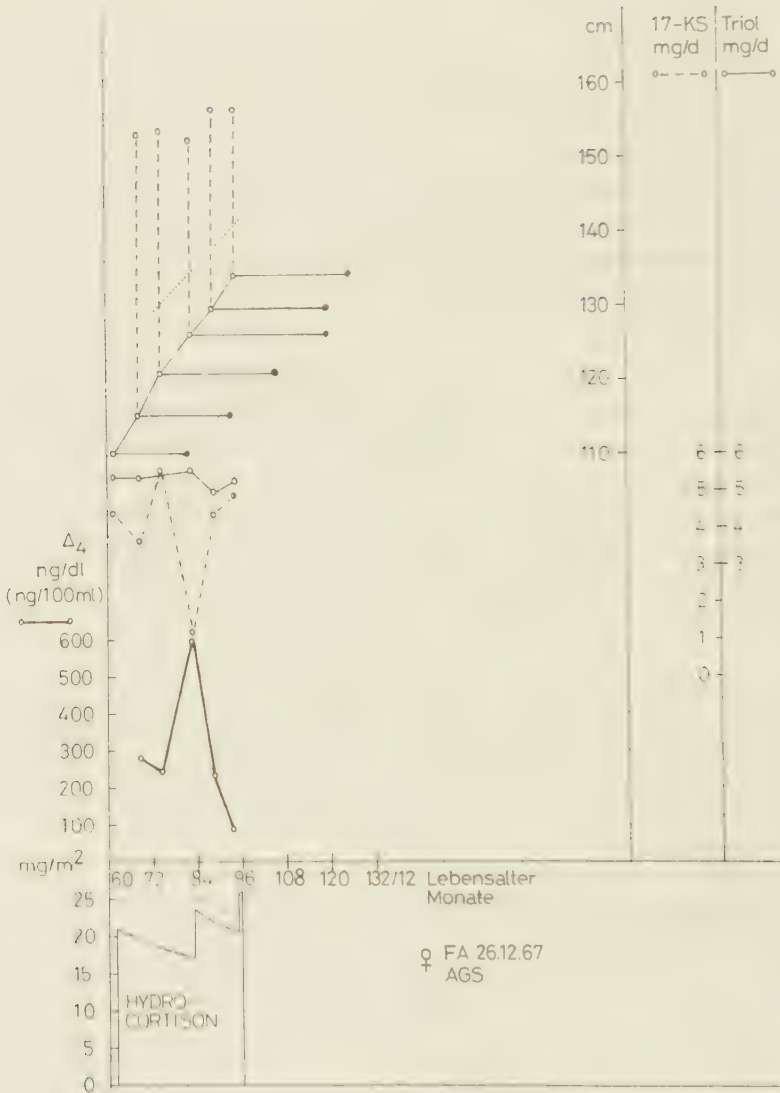


Abbildung 12

Longitudinalstudie Nr. 3, FA

Nr. 3, ♀ FA, * 26.12.1967

Bei der Patientin mit unkompliziertem AGS erfolgte der Behandlungsbeginn im 9. Lebensmonat.

Die gefundenen Androstendionwerte spiegeln sich in den anderen Laborwerten nicht wieder.

Während die Pregnantriolwerte keine größeren Schwankungen über den ganzen Zeitraum zeigen, verhalten sich die 17-Ketosteroide entgegengesetzt zum Androstendion.

Zwischen 69 und 82/12 sinkt die zugeführte Hydrocortison-dosis (gleichbleibende Therapie) von 21,1 auf 18,3 mg/m², worauf der Androstendionspiegel steil ansteigt, bis auf 596 ng/dl Plasma. In dieser Zeit verläuft die somatische Entwicklung beschleunigt. Die Körpergröße überschreitet die 50. Perzentile im Standardbereich. Im Knochenalter nimmt der Vorsprung zwischen den obengenannten Zeitpunkten um 17 Monate zu und beläuft sich schließlich auf 37 Monate gegenüber dem Lebensalter. 18,3 mg Hydrocortison/m²/d erweisen sich also nach dem Androstendion-Wert als insuffizient.

Eine zweimalige Dosiserhöhung auf zuerst 21,7 und schließlich 25,7 mg/m² läßt den Androstendionspiegel auf den mäßig erhöhten Wert von 90 ng/dl Plasma sinken. Auch die Knochenreifung wird gebremst und verlangsamt. Es bestätigt sich die Tendenz in der Prognose der Endlänge.

Da die Urinbestimmungen im beobachteten Zeitraum kein einheitliches Bild zeigen, kommen wir zu dem Verdacht, daß die Behandlung nur unregelmäßig durchgeführt wird.

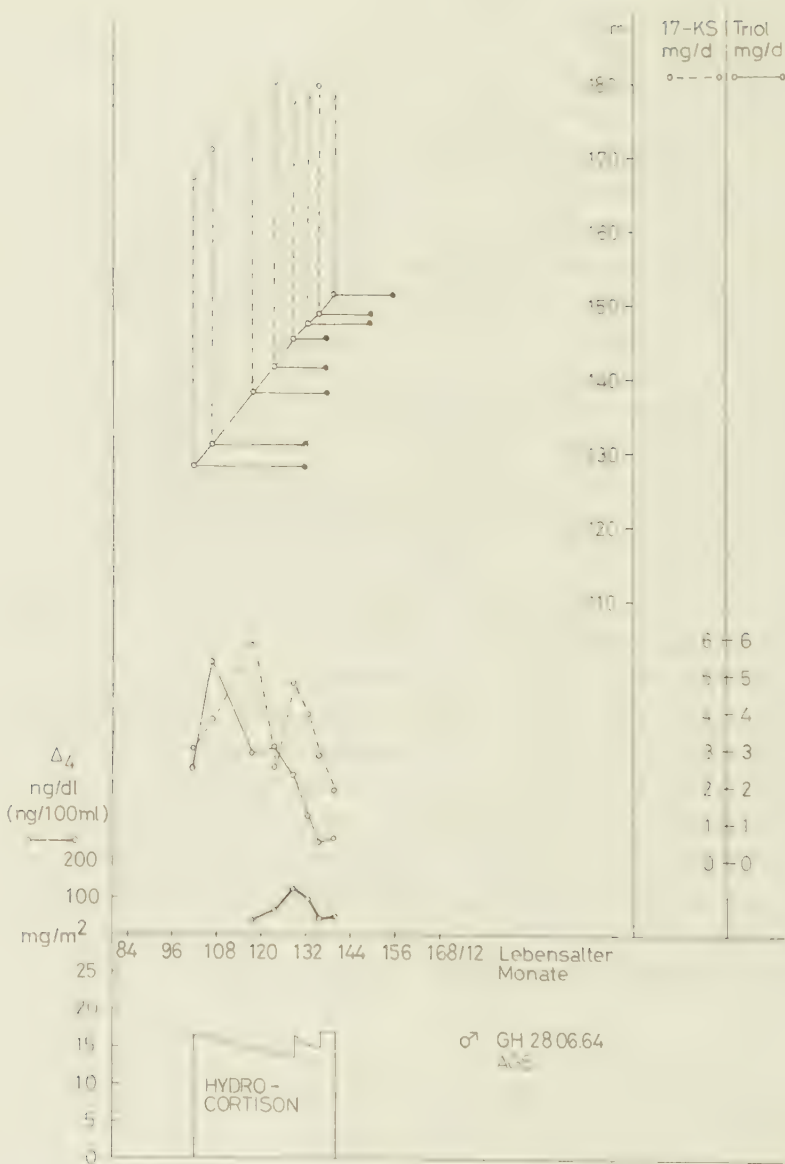


Abbildung 13
Longitudinalstudie Nr. 7, GH

Nr. 7, ♂ GH, * 28.06.1964

Bei dem Patienten mit unkompliziertem AGS erfolgte der Behandlungsbeginn im 30. Lebensmonat.

Die Androstendionspiegel korrelieren zufriedenstellend mit den gleichzeitig bestimmten Urinbefunden im Beobachtungszeitraum. Bei Dosissteigerung reagieren sie prompt. Die Hydrocortisondosis wurde erst auf 16,5, dann auf 17 mg/m² vergrößert, was zur Folge hatte, daß sowohl Pregnantriol als auch die 17-Ketosteroide unter die jeweils akzeptable Höhe von 3 mg/24^h-Urin sanken. Die Androstendionspiegel fielen von 99 auf 15 ng/dl Plasma.

Die Körpergröße überschreitet im Standardbereich langsam die 50. Perzentile, die Knochenreifung verläuft abgebremst. Da der Reifungsprozeß nicht übereilt verläuft, erscheint auch die Prognose der vorläufigen Endgröße als günstig.

Zwischen 136 und 140/12 erfolgt eine etwas steilere Zunahme in der Körpergröße. Zu diesem Zeitpunkt weist das Knochenalter einen Vorsprung von 14 Monaten zum Lebensalter auf, der sich noch auf 16 Monate ausdehnt. Damit verschlechtert sich gleichzeitig die Längenprognose geringfügig.

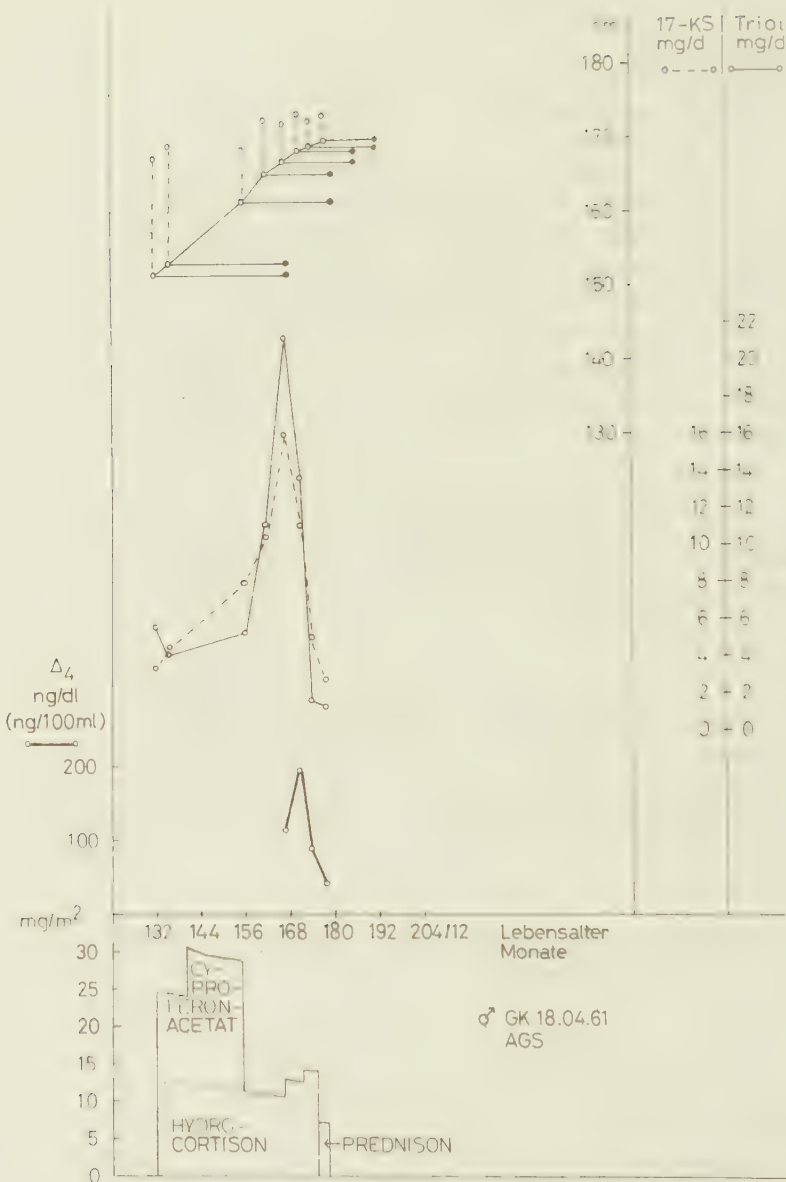


Abbildung 14

Longitudinalstudie Nr. 8, GK

Nr. 8, ♂, GK, * 18.04.1961

Bei dem Patienten mit unkompliziertem AGS (Bruder von Nr. 7, GH) erfolgte der Behandlungsbeginn im 68. Lebensmonat.

In der ersten Hälfte des Beobachtungszeitraumes wurde die Therapie mit 8 und dann mit 12,5 mg Hydrocortison/ m^2 und 24,5 später 30,5 mg Cyproteronacetat durchgeführt. Aus ihr resultiert eine flachere, sich von der 97. Perzentile entfernende und damit langsame Zunahme der Körpergröße. Gleichzeitig ist ein Stillstand und später nur eine geringe Steigerung der Knochenreifung zu beobachten: Im Zeitraum von 20/12 nimmt das Knochenalter nur um 12 Monate zu. Berücksichtigt man den späten Therapiebeginn, so erscheint die Entwicklung der Längenprognose sehr günstig.

Während die 17-Ketosteroide sich in einem akzeptablen Bereich bewegen, liegt die Pregnantriolausscheidung im Urin recht hoch (Werte über 4 mg/24h). Aus diesem Grunde wurde nochmals eine Dosissteigerung vorgenommen: Hydrocortison wurde auf 12,5 mg, Cyproteronacetat auf 30,5 mg/ m^2 erhöht.

Der erste nach dem Absetzen des Cyproteronacetats bestimmte Plasmaandrostendionspiegel liegt mit 113 ng/dl Plasma im Normbereich des erwachsenen Mannes. Aber auch die Urinparameter haben parallel dazu eine Steigerung erfahren, so daß die zugeführte Hydrocortisonmenge von jetzt 10,8 mg/ m^2 nicht mehr ausreichend scheint, zumal sich auch ein beschleunigtes Wachstum nachweisen läßt.

Durch zweimalige Erhöhungen der Hydrocortisondosis auf 13 und dann 14 mg/ m^2 wird die körperliche Entwicklung wiederum verlangsamt. Ferner sinken die Steroidspiegel im Urin und auch die Androstendionwerte erreichen wieder den Normbereich.

Diese Vorgänge in den somatischen und biochemischen Befunden werden durch die Umstellung auf 7 mg Prednison/ m^2 noch verdeutlicht.

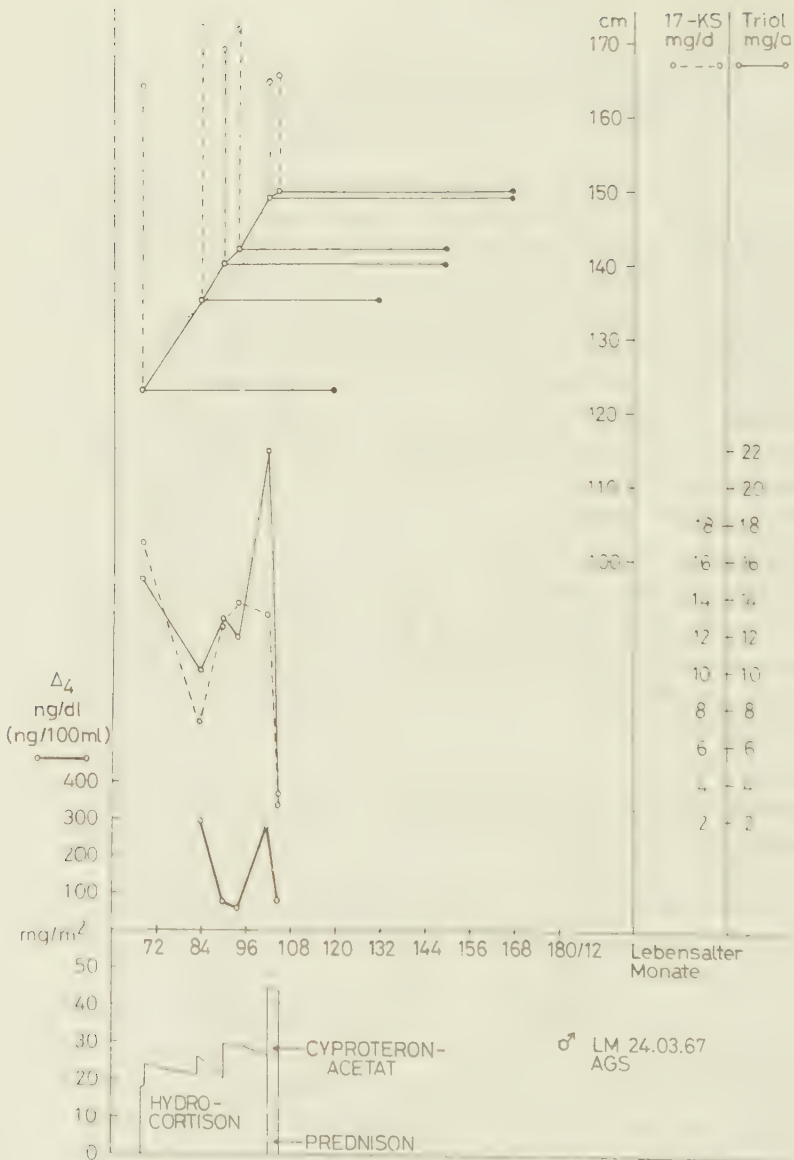


Abbildung 15

Longitudinalstudie Nr. 12, LM

Nr. 12, ♂, LM, * 24.03.1967

Bei dem Patienten mit unkompliziertem AGS erfolgte der Behandlungsbeginn im 20. Lebensmonat.

Die Androstendionspiegel korrelieren nur im letzten Teil des Beobachtungszeitraumes mit den Bestimmungen im Tagesurin. Die 17-Ketosteroide und das Pregnantriol sind stark erhöht und deuten auf die überstürzte somatische Entwicklung hin. Im Knochenalter besteht gegenüber dem Lebensalter ein Vorsprung von 52 Monaten bei Beginn der Beobachtungen, der sich im Verlauf von 37/12 auf 63 Monate ausdehnt. Die Körpergröße überschreitet schließlich sogar den Bereich der 97. Perzentilen. Im Verlauf von 37 Monaten nimmt das Knochenalter um 48 Monate zu.

Erst die Umstellung auf 6,5 mg Prednison/m² und 44,5 mg Cyproteronacetat/m² ermöglicht es, den Plasmaandrostendionspiegel von 298 auf 79 ng/dl zu senken. Gleiches wird bei der Steroidausscheidung im Urin erreicht.

Im Knochenalter tritt in dem kurzen Zeitraum von 3 Monaten keine Änderung ein, jedoch ist eine deutliche Abnahme der Wachstumsgeschwindigkeit festzustellen. Die Längenprognose - durch überschnelle Entwicklung beeinträchtigt - bessert sich vorerst nicht.

Bei diesem unbefriedigenden Verlauf muß angesichts der Tatsache, daß der Therapiebeginn mit 20 Monaten erfolgte und die Hydrocortisondosis nie unter 20 mg/m² lag, daran gezweifelt werden, ob anfangs die Therapie zuverlässig durchgeführt wurde.

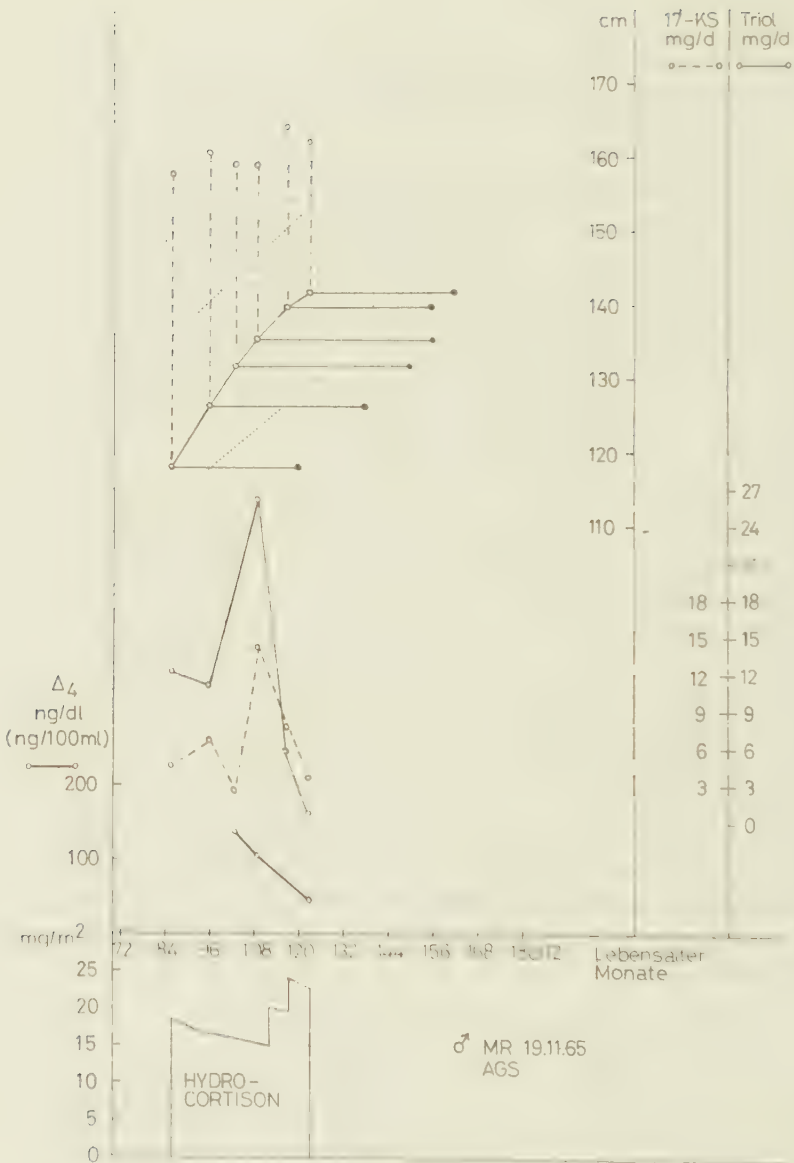


Abbildung 16

Longitudinalstudie Nr. 13, MR

Nr. 13, ♂, MR, * 19.11.1965

Bei dem Patienten mit unkompliziertem AGS erfolgte der Behandlungsbeginn im 35. Lebensmonat.

Die gemessenen Androstendionspiegel zeigen ein ähnliches Verhalten wie die Urinmetaboliten. Allerdings ist festzustellen, daß Androstendion trotz Abnahme der Hydrocortison-dosis auf 15 mg/m^2 von anfangs 137 auf 106 ng/dl Plasma sinkt.

Die Größengerade verläuft im ersten Abschnitt des Beobachtungszeitraumes sehr steil und auch das Knochenalter ist akzeleriert. So besteht ein Vorsprung von 34 Monaten zu Beginn unserer Beobachtungen, der sich an 47 Monate zum Zeitpunkt der ersten Dosisanhebung vergrößert. 23 Monate liegen zwischen Therapiebeginn und Therapiekorrektur, in denen das Knochenalter um 36 Monate zunimmt. Unter diesen Voraussetzungen verschlechtert sich die Längenprognose auf Werte unter 160 cm.

Zweimalige Dosissteigerung zuerst um $4,5 \text{ mg/m}^2$ auf 19,5 und schließlich auf insgesamt 24 mg/m^2 verlangsamten die körperliche Entwicklung: Die Differenz zwischen Knochen- und Lebensalter wird geringer und beträgt dann noch 39 Monate. Auch der steile Anstieg der Körpergröße kann abgeflacht werden. Die Steroidspiegel im Urin sinken in akzeptable Bereiche.

Auch Androstendion liegt mit 46 ng/dl Plasma in einem Bereich, der noch zu akzeptieren ist, vor allem unter dem Gesichtspunkt der übrigen günstigen Laborbefunde.

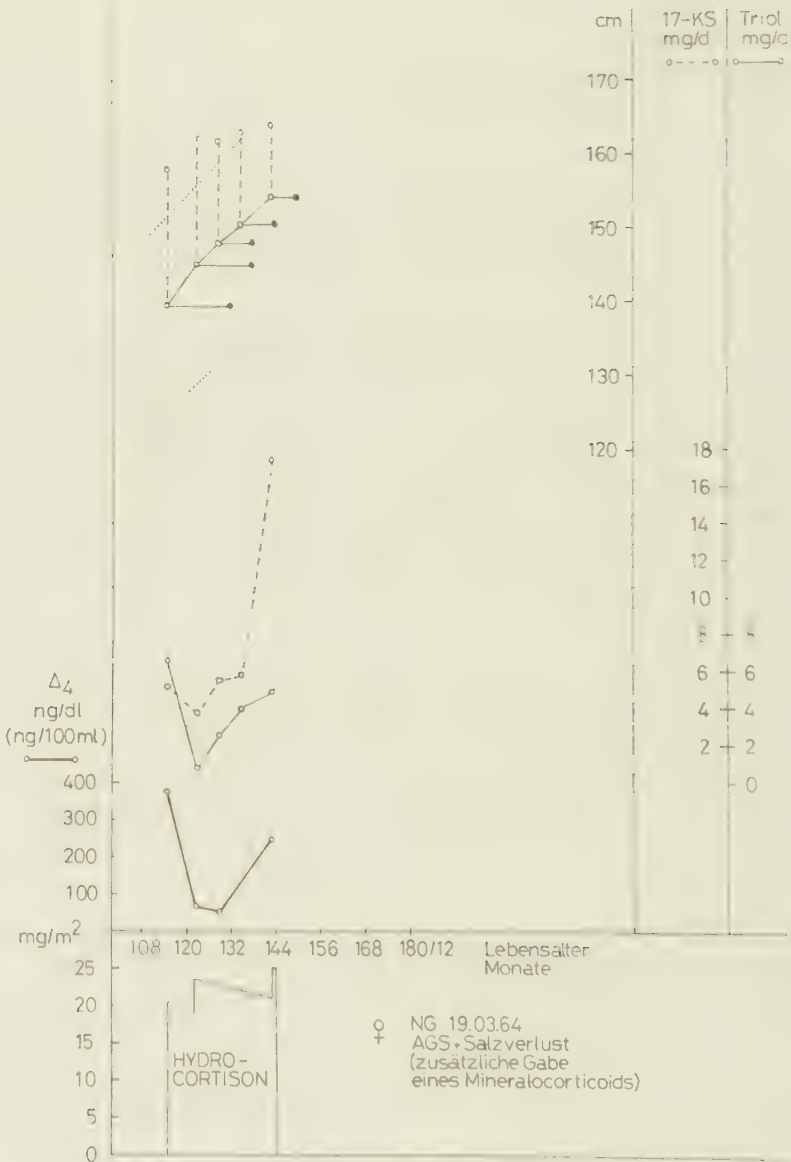


Abbildung 17

Longitudinalstudie Nr. 15, NG

Nr. 15, ♀, NG, * 19.03.1964

Bei der Patientin mit unkompliziertem AGS erfolgte der Behandlungsbeginn im 39. Lebensmonat.

Im Verlauf der Beobachtung zeigen biochemische und somatische Befunde eine gute Übereinstimmung. Die Größengerade liegt im Bereich der 50. Perzentile. Zwischen dem ersten und letzten Kontrolltermin reduziert sich der Vorsprung im Knochenalter gegenüber dem Lebensalter um 10 Monate auf zuletzt 7 Monate.

Wie zu Beginn der Therapie, so nimmt auch gegen Ende des Beobachtungszeitraumes das Knochenalter innerhalb von 8 Monaten nur um 6 Monate zu. Die Tendenz der Längenprognose wird bestätigt.

Der Androstendionspiegel und auch die übrigen Urinsteroide lassen sich gut durch Dosisänderungen beeinflussen: Von 377 ng/dl Plasma fällt der Androstendionspiegel auf 68 ng/dl Plasma ab, bei einer Steigerung der Hydrocortisonmenge um $4,5 \text{ mg/m}^2$ auf $23,5 \text{ mg/m}^2$. Da in den folgenden 24 Monaten keine Therapieänderung erfolgte, nimmt die Dosismenge auf schließlich 21 mg/m^2 ab, was zur Folge hat, daß der Androstendionwert auf überhöhte 248 ng/dl Plasma steigt. - Ebenfalls stark zugenommen haben zu diesem Termin auch die Pregnantriol- und 17-Ketosteroidausscheidung.

Eine neuerliche Dosissteigerung sollte die nicht mehr ausreichende Suppression korrigieren, da ansonsten die ausgesprochen günstige somatische Reifung gefährdet erscheint. - Gewissenhafte Einnahme vorausgesetzt, fällt hier der ungewöhnlich hohe Hydrocortisonbedarf von $25 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ auf.

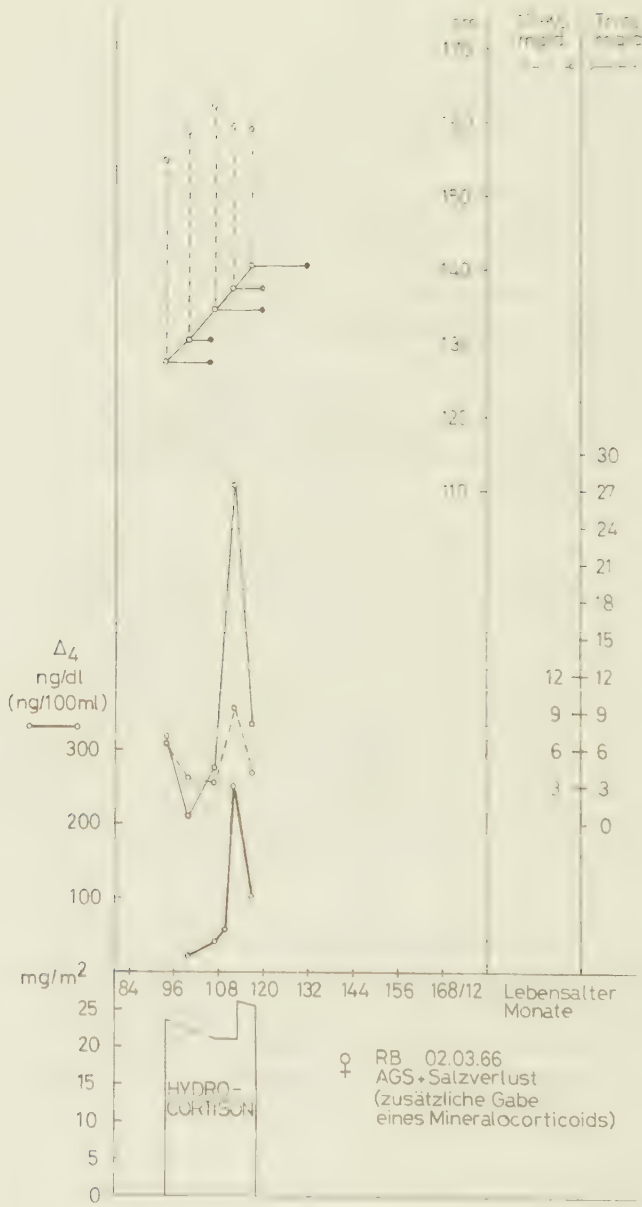


Abbildung 18

Longitudinalstudie Nr. 17, RB

Nr. 17, ♀, RB, * 07.03.1966

Bei der Patientin mit einem Salzverlustsyndrom erfolgte der Behandlungsbeginn im 4. Lebensmonat.

Das Verhalten der Plasmaandrostendionspiegel im Beobachtungszeitraum korreliert gut mit dem Verhalten der Urinmetaboliten, die lediglich durch einen stärkeren Anstieg bzw. Abfall auffallen.

Sehr empfindlich reagieren die biochemischen Parameter auf ein Absinken der Hydrocortisondosis um etwa 2 mg/m^2 auf 21 mg/m^2 : Androstendion steigt von 45 ng/dl Plasma auf 251 ng/dl Plasma. Ebenso steile Anstiege weisen die Werte der 17-Ketosteroide und des Pregnantriols auf. Zu diesem Zeitpunkt weist das Knochenalter einen Vorsprung von 13 Monaten vor dem Lebensalter auf.

Durch eine Dosissteigerung um 5 mg/m^2 auf 26 mg/m^2 kann der Androstendionspiegel nicht genügend gesenkt werden, sondern nur von 251 ng auf 101 ng/dl Plasma. Nach der Therapieänderung erreichen die 17-Ketosteroide mit $4,1 \text{ mg/24h}$ im Urin einen akzeptablen Wert, während die Pregnantriolausscheidung mit 8 mg/24h -Urin noch leicht erhöht ist. - Die Wachstumsgeschwindigkeit ist weiterhin überhöht und zuletzt nimmt das Knochenalter innerhalb von 5 Monaten um 12 Monate zu.

Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen muß daher an eine erneute Steigerung der Dosis gedacht werden.

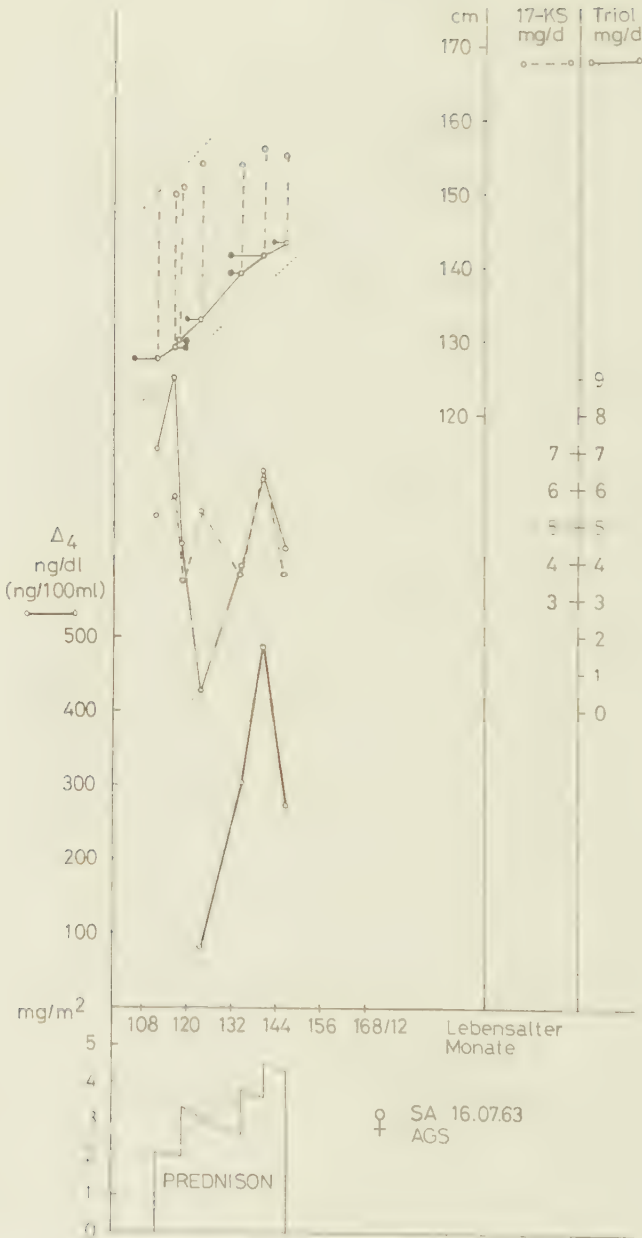


Abbildung 19

Longitudinalstudie Nr. 18, SA

Nr. 18, ♀, SA, * 16.07.1963

Bei der Patientin mit unkompliziertem AGS erfolgte der Behandlungsbeginn im 11. Lebensmonat.

Androstendion, 17-Ketosteroide und Pregnantriol ähneln sich in ihrem Verhalten. Unter Abnahme der Prednison-dosis auf 2 mg/m^2 im Anfang wird ein steiler Anstieg vor allem des Pregnantriol registriert. Zur gleichen Zeit wird aus dem Rückstand von 6 Monaten im Knochenalter ein Vorsprung von 4 Monaten gegenüber dem Lebensalter. Innerhalb von 12 Monaten nimmt das Knochenalter um 14 Monate zu.

Zweimalige Dosissteigerung erst auf 3,3 dann auf 3,8 mg Prednison/ m^2 beeinflussen die biochemischen Parameter nur anfangs günstig, da schließlich doch z.B. ein erheblich erhöhter Androstendionwert von 488 ng/dl Plasma gemessen wird. Die somatische Entwicklung verläuft in diesem Zeitraum leicht retardiert, die Prognose der Endgröße verbessert sich gegenüber dem Anfang um 5 cm.

Die zuletzt vorgenommene Dosiserhöhung auf 4,5 mg Prednison/ m^2 scheint ausreichend zu sein, da Urin-metaboliten und Androstendionspiegel gesenkt werden konnten. Infolge des schon fortgeschrittenen Reifungsprozesses fällt die Prognose für die Endlänge mit etwa 155 cm recht niedrig aus.



Abbildung 2o

Longitudinalstudie Nr. 19, SS

Nr. 19, ♀, SS, * 16.07.1963

Bei der Patientin (Zwillingsschwester von Nr. 18, SA) mit unkompliziertem AGS erfolgte der Behandlungsbeginn im 11. Lebensmonat.

In der ersten Hälfte des Beobachtungszeitraumes verhalten sich die Urinmetaboliten weitgehend parallel: Die Hydrocortisondosis sinkt auf 15 mg/m^2 , worauf die Urinspiegel der Steroide ansteigen. Als die Dosis auf $19,2 \text{ mg/m}^2$ heraufgesetzt wird, sinken die erhöhten Urinspiegel wieder ab.

In der körperlichen Entwicklung erfolgt die Größenzunahme nicht zu schnell, das Knochenalter weist gegenüber dem Lebensalter in Vorsprung und Rückstand nicht mehr als eine Differenz von ungefähr einem Jahr auf. Die Längenprognose läßt sich in den Kontrollen bestätigen.

Eine Rücknahme der Hydrocortisondosis auf 16 mg/m^2 und deren Absinken auf schließlich 15 mg/m^2 wird von einem starken Anstieg aller Werte begleitet, so daß diese Dosierung nicht ausreichend ist. Infolge einer Gewichtsreduktion kommt es im Zeitraum zwischen 135 und 141/12 zu einer Dosissteigerung auf $15,5 \text{ mg/m}^2$. Während die 17-Ketosteroid- und die Pregnantriolausscheidung abnimmt, steigt der Androstendionspiegel an (bis auf 396 ng/dl Plasma).

Die Dosisanhebung auf $16,5 \text{ mg Hydrocortison/m}^2$ läßt zwar den Androstendionwert auf 335 ng/dl Plasma sinken, die anderen Urinparameter jedoch wiederum ansteigen. Dies läßt den Schluß zu, daß die in die Pubertät eingetretene Patientin nicht mehr ausreichend substituiert ist.

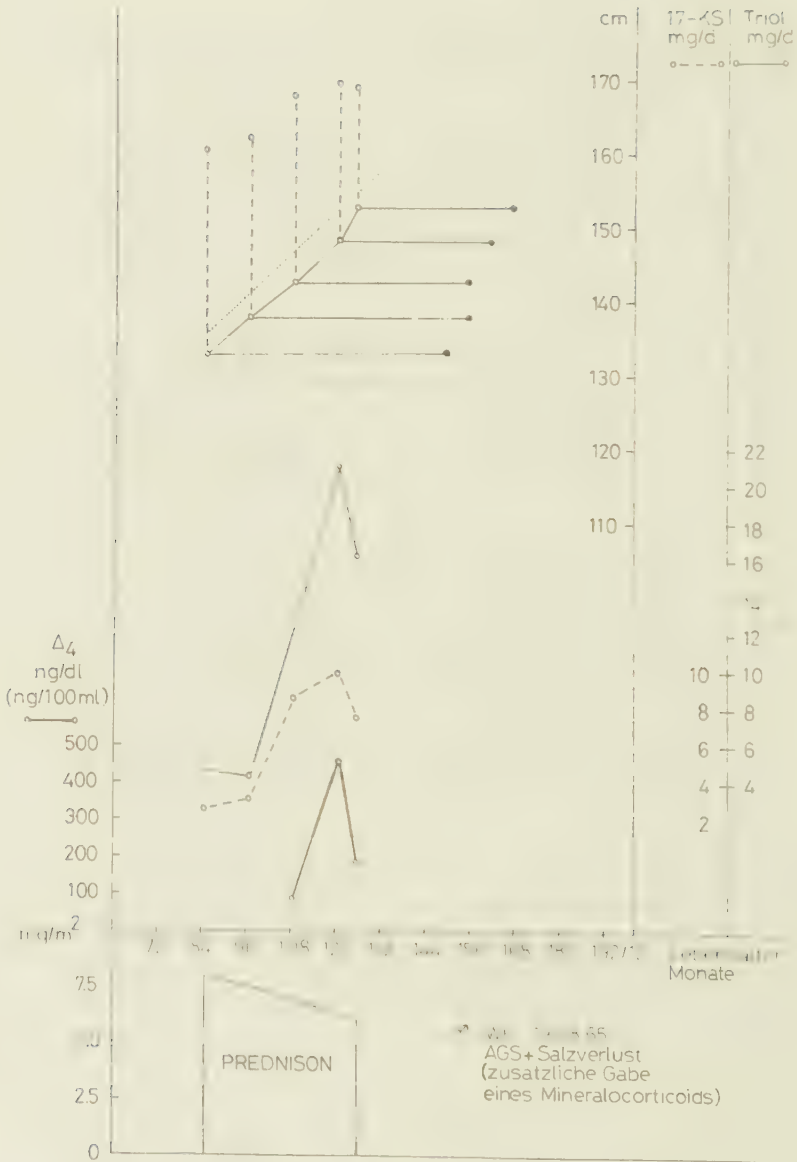


Abbildung 21

Longitudinalstudie Nr. 20, WE

Nr. 20, ♂, WE, * 19.08.1965

Bei dem Patienten mit Salzverlustsyndrom erfolgte der Behandlungsbeginn in der Münchner Universitäts-Kinderklinik im 11. Lebensmonat. Bis zu diesem Zeitpunkt erfolgte nur eine gelegentliche Substitutionstherapie.

Im Beobachtungszeitraum verlaufen biochemische und somatische Parameter in guter Korrelation und zwar unter einer Abnahme der Prednisondosis von 7,9 auf 6,3 mg/m².

In der ersten Hälfte verlaufen die 17-Ketosteroide und das Pregnantriol nur in einer ganz leicht ansteigenden bzw. ganz leicht abfallenden Kurve. Nach dem 9. Lebensjahr steigt das Androstendion im Plasma auf 460 ng/dl Plasma an. Auch die Urinmetaboliten sind stark erhöht.

Die nächste Kontrolle zeigt ein Absinken aller Laborergebnisse, das jedoch nicht ausreichend ist.

Zu Beginn unserer Beobachtung ist das Knochenalter mit einem Vorsprung von 65 Monaten gegenüber dem Lebensalter stark akzeleriert. Als Erfolg der Prednisontherapie kann angesehen werden, daß das Knochenalter über 47 Monate um nur 18 Monate zunimmt. Allerdings beläuft sich der Vorsprung am letzten Kontrolltermin auf immer noch 42 Monate gegenüber dem Lebensalter. Herauszuheben ist jedoch, daß sich das Knochenalter im Verlauf von 5 Monaten praktisch nicht verändert hat.

Mit dem Auftreten des stark erhöhten Androstendionwertes nimmt die Wachstumsgeschwindigkeit zu. Ferner verschlechtert sich die ursprünglich nicht ungünstige Längenprognose geringfügig. So betrachtet, muß mit dem Eintritt einer Pubertas praecox vera gerechnet werden.

- Nr. 12, LM, AGS, 84 - 102/12, Hydrocortison/ m^2 bis 29,2 mg ansteigend, Androstendionspiegel nicht unter Kontrolle.
- Nr. 13, MR, AGS, 103 - 123/12, Hydrocortison/ m^2 bis 24 mg ansteigend, Androstendionspiegel gut beeinflussbar.
- Nr. 19, SS, AGS, 135 - 147/12, Hydrocortison/ m^2 bis 20 mg ansteigend, Androstendionspiegel nicht unter Kontrolle.
- Nr. 1, DX, AGS + Salzverlust, 79 - 104/12, Hydrocortison/ m^2 bis 22,5 mg ansteigend, Androstendionspiegel gut beeinflussbar.
- Nr. 15, NG, AGS + Salzverlust, 115 - 143/12, Hydrocortison/ m^2 bis 25 mg ansteigend, Androstendionspiegel stark schwankend.
- Nr. 17, RB, AGS + Salzverlust, 100 - 117/12, Hydrocortison/ m^2 bis 26 mg ansteigend, Androstendionspiegel gut beeinflussbar.

Diese Aufstellung vermittelt den Eindruck, daß die unter Hydrocortison stehenden Kinder mit Salzverlustsyndrom eine höhere Substitutionsdosis benötigen als die mit unkompliziertem AGS, trotz zusätzlicher Mineralocorticoidgaben.

In der Regel kommen wir mit Hydrocortisondosen um 20 mg/ m^2 aus (Ausnahme: Nr. 20, WE, Prednison: 7 mg/ m^2). Bei leichteren Enzymdefekten reicht eine geringere Dosis (vergleiche Nr. 7, GH und Nr. 19, SS).

Andere Fälle legen hingegen dar, daß bei ungefähr 25 mg Hydrocortison/ m^2 eine Grenze erreicht wird, mit der keine befriedigenden Ergebnisse in der Therapie erzielt werden (vergleiche Nr. 12, LM, 29,2 mg/ m^2 ; Nr. 13, MR, 24 mg/ m^2 ; Nr. 15, NG, 25 mg/ m^2).

Grundsätzlich muß festgestellt werden, daß sich diese Beobachtungen nicht verallgemeinern lassen, da jedem Kind eine individuelle Behandlung zukommen muß, die sich an Wachstum und Virilisierung orientiert.

Mit 20 mg/m^2 liegen wir unter der von BROOK, ZACHMANN, PRADER und MÜRSET ermittelten Tagesdosis von $25 \text{ mg Hydrocortison/m}^2$ Körperoberfläche. Diese Untersuchungen orientieren sich an der 17-Ketosteroid- und Pregnantriolonausscheidung des Patienten. In einer anderen Arbeit (56) wird bei einer normalen Wachstumsrate eine Dosis zwischen 15 und $36 \text{ mg Hydrocortison/m}^2$ angegeben. Verlangsamtes Wachstum wurde bei Dosierungen zwischen 27 und $55 \text{ mg Hydrocortison/m}^2$ beobachtet.

Die Plasmaandrostendionanalyse ist als alleiniges Kriterium zur Bewertung des klinischen Verlaufs und der Therapie des adrenogenitalen Syndroms nur bedingt verwertbar, zumal wir durch die Einzelbestimmungen nur eine Momentaufnahme der hormonellen Situation des Patienten erhalten. Allerdings erhält man durch die Bildung des Testosteron/Androstendion-Quotienten ein einfaches Hilfsmittel, um den Übergang einer Pseudopubertas praecox in eine Pubertas vera festzustellen. Um diesen oft plötzlichen Übergang nicht zu übersehen, sollten möglichst häufig die Plasma - und auch Urinsteroide überprüft werden, da hier die für die Pubertät typischen Veränderungen früher auftreten als im klinischen Bild und so Therapiekorrekturen noch Erfolg versprechen.

Zum Schluß sei noch darauf hingewiesen, daß Androstendion und Testosteron in Bezug auf die Plasmaprobe besonders unempfindlich gegen unterschiedliche Behandlung vor der Bestimmung sind (57).

Zusammenfassung

Es sollte geprüft werden, ob die einmalige Bestimmung des Plasmaandrostendionspiegels einen geeigneten Parameter bei der Beurteilung der Behandlung des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms (AGS) darstellt. Bei 23 Kindern mit AGS wurden dazu die Plasmaandrostendionspiegel mit den übrigen Steroidmetaboliten im Plasma (Testosteron, 17- α -Hydroxyprogesteron) und im Urin (17-Ketosteroide, 17-Hydroxyketosteroide, Pregnantriol, Pregnantriolon) verglichen und auch die klinischen Befunde zur Wertung der endokrinologischen Stoffwechsellaage herangezogen. Androstendion weist eine starke circadiane Rhythmik auf und so ist eine einmalige Bestimmung des Plasmaandrostendionspiegels allein schon aus diesem Grund nicht ausreichend. Es muß vielmehr eine Verlaufskontrolle erfolgen, die - im Zusammenhang mit den oben erwähnten Steroidmetaboliten im Plasma und im Urin - ein aussagekräftiges Bild über eine ausreichende Substitutionstherapie liefert. Es sei deshalb nochmals darauf hingewiesen, daß es bisher noch keine einmalige Bestimmung von Steroiden gibt - weder im Plasma noch im Urin - die eine Beurteilung der Behandlung des AGS ermöglichen. Die Bildung des Plasmatestosteron/Androstendion-Quotienten liefert ein einfaches Hilfsmittel, um den Übergang einer Pseudopubertas praecox in eine Pubertas vera festzustellen - allerdings nur bei Knaben.

11 Longitudinalstudien bei Kindern mit kongenitalem adrenogenitalem Syndrom über einen längeren Zeitraum bestätigen den Befund, daß für eine gute Substitution, die deutlich wird in den somatischen Befunden als auch in den Werten für die 17-Ketosteroide und auch Pregnantriol, Hydrocortisondosen von 20mg/m^2 täglich nötig sind.

Hervorzuheben ist nochmals, daß jedem Kind eine individuelle Behandlung zukommen muß.

Literaturverzeichnis

1. Prader, A.
Die Häufigkeit des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms.
Helvetica Paediatrica Acta 1958,5 pp 426-430
2. Wilkins, L.
et al.: Suppression of androgen secretion by cortisone in
a case of congenital adrenal hyperplasia; preliminary
report.
Bull. John Hopk. Hosp. 86.249.1950
3. Wilkins, L.
Die Wirkung von Cortison auf die Ausscheidung der 17-Keto-
steroido und anderer Steroide bei Patienten mit kongeni-
taler Nebennierenrindenhyperplasie.
Helv. Paed. Acta 5.418.1950
4. Prader, A.
Pseudohermaphroditismus femininus mit kongenitaler Neben-
niereninsuffizienz. Günstige Wirkung von Cortison, Desoxy-
cortisonacetat und Kochsalz.
Helv. Paed. Acta 5.426.1950
5. Bartter, F.C.
et al.: Effects of adrenocorticotropic hormone and corti-
sone in the adrenogenital syndrome associated with con-
genital adrenal hyperplasia; an attempt to explain and
correct its disordered hormonal pattern.
J.Clin. Invest. 30.237.1951
6. Teller, W.M.
Gegenwärtiger Stand der Diagnostik und Therapie des
adrenogenitalen Syndroms.
Klin. Paediatr. 187.477-83.1975

7. Greulich, W.W. and Pyle, S.I.
Radiographic Atlas of Skeletal Development of the hand
and wrist.
Stanford, Calif. , 1950, Stanford University Press.
8. Bayley N., Samuel R. Pinneau
Tables for Predicting Adult Height from Skeletal Age:
Revised for Use with the Greulich-Pyle Hand Standards.
J. of Pediatrics 40.423.1952
9. Knorr, D.
Untersuchungen zur Altersabhängigkeit der Ausscheidungen
einzelner chromatographisch getrennter Steroide während
des Kindes- und Reifungsalters.
Fortschritte der Pädologie, Bd. 1, 109
10. Talbot, N.B., A.M. Butler, R.A. Berman, P.M. Rodriguez
and E.A. McLachlan
Excretion of 17-Ketosteroids by normal and by abnormal
children.
Amer. J.Dis.Child 65, 364 (1943)
11. Hamburger, C.
Normal urinary excretion of neutral 17-Ketosteroids with
special reference to age and sex variations.
Acta. endocr. (Kbh.) 1,19 (1948)
12. Appleby, J.I., G. Gibson, J.K. Norymberski and R.D. Stubbs
Indirect analysis of corticosteroids.
Biochem. J. 60, 453 (1955)
13. Curtius, H.Ch. und Müller, M.
(1967) J. Chromatograph, 30, 410-427
14. Gleispach, H.
Österr. Ärztezeitung 25, 2170-2178

15. Knorr, D.
Steroidchemische Untersuchungen an heterozygoten Merkmalsträgern der kongenitalen virilisierenden Nebennierenrinden Hyperplasie.
Monatsschrift f. Kinderheilkunde, Bd. 116, Heft 6,
S. 311-318 (1968)
16. Gleispach, H.
Die Ausscheidung von 17-Oxosteroiden, Pregnanen und von Testosteron im menschlichen Harn in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht.
Z.Klin.Chem.Klin.Biochem. 11 Jg. 1973 S. 482-486
17. Ruhl, Th.
Plasmatestosteron als Parameter bei der Substitutions-therapie des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms.
Inauguraldissertation München 1977
18. Lindner
et al.: Antibodies to steroids, coupled to protein through ring B and their use in the radioimmunoassay of gradual hormones.
J. Endocrin. 52.17.1972
19. Bidlingmeier, F.
et al.: Radioimmunologische Bestimmungen - eine neue Meßtechnik.
Tech. Med. 4.135.1974
20. Gandy, Hortense M., Peterson, Ralph E.
Measurement of Testosterone and 17-Ketosteroids in Plasma by the Double Isotope Dilution Derivative Technique.
J.of Clin. Endocrin. 28 : 949, 1968
21. Bardin, Wayne C., Lipsett, M.D.
Estimation of Testosterone and Androstenedione in Human Peripheral Plasma.
Steroids 9,71 (1967)

- 2 -
22. Frasier, Douglas S., Gafford, Frank, Horton, Richard
Plasma Androgens in Childhood and Adolescence.
J.Clin. Endocrin. 29 : 1404, 1969
 23. Thorneycroft, Jan H., Ribeiro, Walter O., Stone, Sergio C.
A Radioimmunoassay of Androstenedione. Steroids, 21 : 111,
1973
 24. Kirschner, Marvin A., Goffman, Grant D.
Measurement of Plasma Testosterone and Δ 4-Androstene-
dione Using Electron Capture Gas-Liquid Chromatography.
J. Clin. Endocrin. 28 : 1347, 1968
 25. Moshang, Jr. Thomas, Rudd, Brian T., Eberlein, Walter R.
Bongiovanni, Alfred M.
The Measurement of Plasma Δ 4-Androstenedione by Compe-
titive Protein Binding.
Steroids 15,195 (1967)
 26. Lee, Peter A., Migeon, Claude J.
Puberty in Boys: Correlation of Plasma Levels of Gona-
dotropins (LH, FSH), Androgens (Testosterone, Androstene-
dione, Dehydroepiandrosterone and Its Sulfate), Estrogens
(Estrone and Estradiol) and Progestins (Progesterone and
17-Hydroxyprogesterone).
J. Clin. Endocrinol. Metab. 41 : 556, 1975
 27. Ducharme, J.R., Forest, M.G., De Peretti, E.
Sempe, M., Collu, R., Bertrand, J.
Plasma Adrenal and Gonadal Sexsteroids in Human Puber-
tal Development.
J. Clin. Endocrinol. 42 : 468, 1976
 28. v. Schnakenburg, K., F. Bidlingmeier, D. Knorr
Diagnostik und Verlaufskontrolle des Adrenogenitalen
Syndroms vom Typ des 21-Hydroxylasedefektes durch radio-
immunologischen Nachweis von 17-Alpha-Hydroxyprogesteron.
Mschr. Kinderheilk. 122, 622-623 (1974)

29. Knorr, D.
Über die gaschromatographische Bestimmung von freien
17-Hydroxyprogesteron im Plasma.
12. Symposion der Dtsch. Gesell. Endokrinologie,
7.-9. März 1968, S. 372-376, Springer 1968
30. Loriaux, L., Ruder, H.J., Lipsett, M.B.
Plasma Steroids in Congenital Adrenal Hyperplasia
J. Clin. Endocrinol. Metabol. 39 : 627, 1974
31. Rivarola, M.A., Saez, J.M. and Migeon, C.J.
Studies of Androgens in Patients with congenital Adrenal
Hyperplasia.
J. Clin. Endocr. 27.624.1967
32. Horton, R., Tait, J.F.
Androstenedione Production and inter conversion rates
measured in peripheral blood and studies on the possible
site of its conversion to testosterone.
J. Clin. Invest. 45.301.1966
33. Prader, A.
Die Cortisondauerbehandlung des kongenitalen adrenogeni-
talen Syndroms.
Helv. Paed. Acta 8.386.1953
34. Green, O.C., Cleveland, W.W. and Wilkins, L.
Triamcinolone Therapy in the Adrenogenital Syndrom.
Pediatrics 27.292.1961
35. Butenandt, O.
Gestörtes Wachstum beim behandelten kongenitalen adreno-
genitalen Syndrom.
Mschr. Kinderheilkunde 97.209.1966

36. Friedmann, M., Strang, L.B.
Effect of long-term Corticosteroids and Corticotropin on
the growth of children.
Lancet II 568.1966
37. Morris, H.G., Jorgensen, J.R., Elrich, H.
et al.: Metabolic effects of Human Growth Hormone in
Corticosteroid-treated children.
J. Clin. Invest. 47.436.1968
38. Root, A.W., Bongiovanni, A.M., Eberlein, W.R.
Studies of the secretion and metabolic effect of human
growth hormone in children with glucocorticoid-induced
growth retardation.
J. of Pediatrics 75.826.1969
39. Sperling, M.A., Kenny, F.M., Schutt-Aine, J.C. and
Drash, A.L.
Linear Growth and Growth Hormonal Responsiveness in
Treated Congenital Adrenal Hyperplasia.
Amer. J. Dis. Childh. 122.408.1971
40. Ducharme, J.R.: siehe auch Nr. 27
41. Knorr, D.: siehe auch Nr. 9
42. Tanner, J.M., Whitehouse, R.H., Takaishi, M.
Standards from Birth to Maturity for Height, Weight,
Height Velocity and Weight Velocity: British Children
1969, Part II
Arch. Dis. Childh. 41.613.1966
43. Knorr, D.
et al.: Plasma Testosterone in Male Puberty.
Acta endocr. (Kbh.) 75.181.1974

44. Horton, R., Tait, J.F.
Androstendione Production and inter conversion rates
measured in peripheral blood and studies on the possible
site of its conversion to testosterone.
J. Clin. Invest. 45.301.1966
45. Horton, R., Frasier, S.D.
Androstendione and its conversion to plasma testosterone
in congenital adrenal hyperplasia.
J. Clin. Invest. 46.1003.1967
46. Lloyd, C.W., Lobotsky, J., Baird, D.T., McCracken, J.A.,
Weisz, J.
Concentration of Unconjugated Estrogens Androgens and
Gestagens in Ovarian and Peripheral Venous Plasma of
Women: The Normal Menstrual Cycle.
J. Clin. Endocr. 32.155.1971
47. Saez, J.M., Bertrand, J.
Studies on Testicular Function in Children: Plasma Con-
centrations of Testosterone, Dehydroepiandrosterone and
Its Sulfate Before and after Stimulation with Human
Chorionic Gonadotrophin.
Steroids 12.749.1968
48. Frasier, S.D. and Horton, R.
Androgens in the Peripheral Plasma of Prepubertal Chil-
dren and Adults.
Steroids 8.777.1966
49. Gandy, H.M., Peterson, R.E.: siehe auch Nr. 20
50. Frasier, S.D., Horton, R. and Ulstrom R.A.
Androgen Metabolism in Congenital Adrenal Hyperplasia
due to 11- β -Hydroxylase Deficiency.
Pediatrics 44.201.1969
51. Hansen, J.W., Loriaux, D.L.
Variable Efficacy of Glucocorticoids in Congenital
Adrenal Hyperplasia.
Pediatrics 57.942.1976

- 5 -
52. Huseman, C.A., Varma, M.M., Blizzard, B.M.,
Johanson, A.
Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia Patients
with Single and Multiple Daily Doses of Prednisone.
J. Pediatr. 90.538.1977
53. Butenandt, O. und Knorr, D.
Die Testosteronausscheidung im Urin beim kongenitalen
adrenogenitalen Syndrom vor und während Corticoidbehand-
lung.
Mschr. Kinderheilkunde 100.20.1967
54. Frasier, D.S., Gafford, F., Horton, R.: siehe auch Nr. 22
55. Brook, C.G., Zachmann, M., Prader, A., Mürset, G.
Experience with long-term therapy in congenital adrenal
hyperplasia.
J. of Pediatrics 85.12.1974
56. Newns, G.H.
Congenital adrenal Hyperplasia.
Arch. Dis. Childh. 49.1.1974
57. Wickings, E.J., Nieschlag, E.
Stability of Testosterone and Androstenedione in Blood
and Plasma Samples.
Clin. Chim. Acta. 71.439.1976

Lebenslauf

Am 25. September 1948 wurde ich als Sohn des Gartenarchitekten Franz Fenne und seiner Ehefrau Ilse, geborene Wallis, in Paderborn geboren.

Ostern 1955 wurde ich eingeschult und besuchte bis Ostern 1959 die Grundschule (Busdorf-Schule) in Paderborn. Von Ostern 1959 an war ich Schüler des Städtischen Neusprachlichen Gymnasiums Paderborn, wo ich am 6. Juli 1967 die Reifeprüfung ablegte.

Nach Ableistung meines Wehrdienstes (1. Oktober 1967 bis zum 31. März 1969) schrieb ich mich zum Sommersemester 1969 an der Georg-August-Universität in Göttingen für das Studienfach Biologie ein. Zum Wintersemester 1969/70 erhielt ich die Zulassung zum Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, wo ich am 7. Oktober 1970 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, am 20. Oktober 1972 die ärztliche Vorprüfung und schließlich am 18. Dezember 1975 die ärztliche Prüfung ablegte.

Vom 1. Januar 1976 bis zum 28. Februar 1977 war ich als Medizinalassistent im Städtischen Krankenhaus München-Harlaching tätig und zwar 6 Monate auf der I. Medizinischen Abteilung (Chefarzt: Dr. Pfeiffer), 4 Monate auf der Chirurgischen Abteilung (Chefarzt: Prof.Dr. Kugel) und 4 Monate in der Kinder-Abteilung (Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. Tymptner). Seit dem 1. August 1977 bin ich als Assistenzarzt in der Anaesthesie im Parkhospital in München (Chefarzt: Dr. Hirtl) tätig.

Herrn Prof. Dr. D. Knorr danke ich für die Anregungen zu dieser Arbeit, für sein Interesse an ihrem Fortgang und für die mir stets gewährte Unterstützung. Besonders wertvoll für die Verbindung von Labordaten und klinischem Aspekt war die Möglichkeit, bei der Untersuchung einiger Patienten zugegen zu sein und dabei die Probleme der Substitutionsbehandlung in der Praxis kennenzulernen.

Herrn Dr. K. v. Schnakenburg von der Universitäts-Kinderklinik Kiel möchte ich danken für die Anleitung zu wissenschaftlicher Arbeit, für die wertvollen Hinweise und für seine Hilfsbereitschaft.

Mein Dank gilt auch den medizinisch-technischen Assistentinnen der Endokrinologischen Abteilung der Universitäts-Kinderklinik München, Frau Diepolder, Frau Grove und Frau Kapp für die prompte und zuverlässige Bestimmung der dieser Arbeit zu Grunde liegenden biochemischen Parameter.

Ganz besonders möchte ich mich an dieser Stelle bei meinen Eltern bedanken, die mir das Studium ermöglichten.

